

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-529085

(P2004-529085A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 39/19</b>	C07C 39/19	4C023
<b>A61K 31/05</b>	A61K 31/05	4C037
<b>A61K 31/085</b>	A61K 31/085	4C055
<b>A61K 31/192</b>	A61K 31/192	4C086
<b>A61K 31/275</b>	A61K 31/275	4C206
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-557901 (P2002-557901)	(71) 出願人	503257413 ウェリケム バイオテック インコーポレ ーテッド
(86) (22) 出願日	平成14年1月17日 (2002. 1. 17)		
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月17日 (2003. 7. 17)		
(86) 国際出願番号	PCT/CA2002/000059		カナダ国 ヴイ5ジー 3エル1 プリテ イッシュ コロンビア, パーナビー, ウェ イバーン ドライブ 4475, スイート 316
(87) 国際公開番号	W02002/057219		
(87) 国際公開日	平成14年7月25日 (2002. 7. 25)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	60/262, 074		
(32) 優先日	平成13年1月18日 (2001. 1. 18)	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/322, 735	(74) 代理人	100125508 弁理士 藤井 愛
(32) 優先日	平成13年9月18日 (2001. 9. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫性疾患を治療するための新規な 1, 2-ジフェニルエテン誘導体

## (57) 【要約】

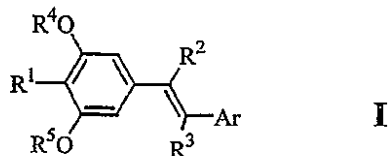
本発明は、新規な 1,2-ジフェニルエテン誘導体および薬学上許容されるその塩、これらの化合物およびそれらの医薬組成物の製造方法、ならびに T 細胞、好中球、マクロファージおよびそれらの関連サイトカインのモジュレーターとしての、免疫性、炎症性および自己免疫性疾患を治療するための薬剤としてのこれらの化合物の使用を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Iで表される化合物またはその塩：

## 【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>は、

10

- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアラルキル、
  - c). 八口、
  - d). CN、
  - e). COOR<sup>6</sup>、
  - f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、
  - g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、
  - h). COR<sup>9</sup>、
  - i). OR<sup>10</sup>、
  - j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、
  - k). 置換または無置換の環式または複素環式基、
- から選択され、  
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、

20

- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、
  - c). 八口、
  - d). CN、
  - e). COOR<sup>6</sup>、
  - f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、
  - g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、
  - h). COR<sup>9</sup>、
  - i). OR<sup>10</sup>、
  - j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、
  - k). 置換または無置換の環式または複素環式基、
- からなる群より選択され、  
R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、

30

- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、
  - c). アシル、
- からなる群より選択され、  
R<sup>6</sup>は、
- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、
- から選択され、  
R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、
- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、
- からなる群より選択され、

40

50

$R^9$  は、

- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、
  - c).  $NR^7R^8$ 、
- から選択され、

$R^{10}$  は、

- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、
  - c). アシル、
- から選択され、

10

$R^{11}$  は、

- a). H、
  - b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、
- から選択され、

Ar は、

- a).  $R^2$  および  $R^3$  が同時に H になることはできないという条件つきで無置換、一置換、または多置換のフェニル、
  - b). O、S、および/または N を含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、
  - c). O、S、および/または N を含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環、
- から選択され、  
二重結合の立体配置は、Z または E である ]。

20

【請求項 2】

$R^1$  が、無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^2$  および  $R^3$  が、独立して、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  が、無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキルから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

$R^2$  および  $R^3$  が、独立して、a). CN、b).  $COOR^6$ 、c).  $COR^9$  から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  が、無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキルから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^1$  が、無置換または置換のアルキルから選択される、請求項 2、4、または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^1$  がイソプロピルである、請求項 7 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

Ar が、a). O、S、および/または N を含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、b). O、S、および/または N を含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

Ar がチオフエンまたはフランである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 11】

5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼン

50

ジオール、

5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、

5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、

5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、

2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル、

2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル、

5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、

3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル、

10

3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル、

1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン、

5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、

2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン、

2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩、

2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]チオフェン、

2-*i*-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール、

2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]フラン、

5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート、

2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペン酸、

20

3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン酸、

から選択される、式Iで表される化合物。

【請求項12】

請求項1に記載の式Iで表される化合物またはその塩と、薬学上許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項13】

請求項11に記載の化合物またはその塩と、薬学上許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項14】

治療に使用するための、請求項1に記載の式Iで表される化合物。

30

【請求項15】

治療に使用するための、請求項11に記載の化合物。

【請求項16】

T細胞、好中球、マクロファージ、および関連サイトカインのモジュレーションを含む障害の治療のための医薬品の製造における、請求項1または請求項11に記載の式Iで表される化合物の使用。

【請求項17】

免疫性、炎症性、および自己免疫性状態を含む障害の治療のための、請求項16に記載の使用。

【請求項18】

40

哺乳動物において免疫性、炎症性、および自己免疫性状態を治療する方法であって、そのような罹患状態の哺乳動物に有効量の請求項1または請求項11に記載の式Iで表される化合物またはその塩を投与することを含む、上記方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

スチルベン誘導体は広範な活性を有し植物の天然成分として広く自然界に分布していることが明らかになっている。天然に存在するスチルベンのいくつかおよび合成スチルベンのいくつかでさまざまな活性が観測されているため、スチルベン誘導体への関心が高まっている。活性としては、抗生物質活性(Hu, K., et al., Canadian Journal of Microbiolog

50

y, 1998, 44, 1072)、抗白血病活性(Mannila, et al., Phytochemistry, 1993, 33, 813)、制癌活性(EP 641,767)、およびプロテインチロシンキナーゼ阻害活性(Thakkar, K.; et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2950)が挙げられる。細菌種Photobacteriumから5-(2-フェニルエチル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールが単離されたことがきっかけとなって、一連のその類似体が、炎症および乾癬の治療ならびにプロテインキナーゼの阻害に有用な薬剤または成分として設計および合成されてきた(Webster et al. WO 01/42231)。

#### 【0002】

Tリンパ球(T細胞)が免疫応答の調節に重要な役割を果たすことは既成の事実である。T細胞は、インターロイキン(IL)、腫瘍壊死因子(TNF)、インターフェロン(IFN)、および顆粒球マクローファージコロニーのようなさまざまなサイトカインに深く関連している。T細胞の活性化および増殖ならびにそれらに関連するサイトカインは、免疫系および病原性炎症において広範な生理活性を媒介する。たとえば、特定のILの阻害剤は、Th2優性疾患に対して有益な結果をもたらす可能性があり、一方、IFN- およびTNF- の阻害剤は、Th1誘発免疫性疾患を治療するのに有用である。

10

#### 【0003】

マクローファージは、宿主防御系の非常に重要な要素であるが、いくつかのヒト疾患において炎症時の組織損傷の発生にも関与する。効率的なアンタゴニストは、炎症の後発症状(皮膚発赤、浮腫、疼痛、および機能不全)を阻止することができる。CD86の発現、一酸化窒素およびTNF- の産生は、*in vivo*におけるマクローファージ機能の実験的インジケータである。樹状細胞、マクローファージ、および活性化B細胞をはじめとする抗原提示細胞によるCD86発現は、T細胞を十分に活性化させるのに必要なT細胞CD28との相互作用に必要である。一酸化窒素は、作用の強い微生物学的マクローファージ産物である。TNF- は、炎症細胞の漸増および刺激に重要な炎症促進性サイトカインである。

20

#### 【0004】

好中球は、多くの異なる急性および慢性炎症状態において、他の細胞型よりも圧倒的に多く存在する。IL-8は、好中球により生産されるケモカインであり、単球および他の白血球に対して走化性をもつうえに、好中球を活性化する働きもある。好中球のIL-8生成をダウンレギュレートすれば、さらなる好中球の補充および活性化を防止することにより好中球の炎症活性を制御するのに役立つ負のフィードバック機構が働く可能性がある。

30

#### 【0005】

いくつかのサイトカインは、感染もしくは損傷および/または他の要因の結果として広範な炎症応答および免疫応答を媒介する。他のサイトカインは、より特異的な機能を有する。これらの多くの異なるサイトカイン機能と免疫細胞との複雑な相互作用は、適切かつ最適な免疫機能に不可欠である。T細胞の活性化は、多くの免疫性、炎症性、および自己免疫性疾患の開始事象であることが少なくない。したがって、サイトカイン形成を効果的に阻害することのできる化合物は、関連障害の予防および治療に有用である。

#### 【0006】

15kDaのタンパク質IL-2は、抗原刺激を受けたT細胞により分泌され、正常な免疫応答性に必要とされる。IL-2は、B細胞およびT細胞の増殖および活性化を刺激し、細胞の活性化および増殖を引き起こしうる効力のあるサイトカインである。IL-2レセプターは、活性化B細胞上、リポ多糖処理単球上、および多くのT細胞上に見いだされる。*in vivo*においてIL-2活性を阻害すると免疫応答が効果的に抑制されることが臨床試験により明らかにされている[T. A. Waldmann, Immunol. Today, 14, 270 (1993)]。

40

#### 【0007】

他のサイトカインの1つは、インターロイキン-8(IL-8)であり、これは、炎症性反応を開始および持続させる作用の強い物質であることが明らかにされている。IL-8は、好中球活性化ペプチドまたは単球由来好中球活性化ペプチドという名称でも知られている。それは、走化性により好中球を誘引し、ミエロペルオキシダーゼの放出を引き起こす。IL-8は、乾癬、アレルギー反応、リウマチ痛、ならびに皮膚および肺の炎症のような疾患に関連していると考えられる。

50

## 【0008】

IFN- $\gamma$  は、インターフェロンファミリーのメンバーであり、もともとリンパ球のマイトジェン誘発により産生された。IFN- $\gamma$  は、CD4+Th1細胞、CD8細胞、 $\gamma$  T細胞、および活性化ナチュラルキラー細胞から分泌される。それは、リンパ球を活性化させて抗微生物作用および抗腫瘍作用を増強する役割を果たす。このほか、それは、リンパ球サブセットの増殖、分化、および応答を調節する役割を果たす。IFN- $\gamma$  は、マイトジェンに反応してリンパ球により合成され、主要組織適合性複合体(MHC)クラスII抗原の発現を誘発する。IFN- $\gamma$  は、MHCのアップレギュレーションをはじめとするいくつかの炎症促進性免疫応答を促進する。いくつかの自己免疫性疾患では、疾患に伴う炎症過程は、IFN- $\gamma$  の利用可能性の増大に関連づけられる。IFN- $\gamma$  は、自己免疫性疾患の進行性または消散性に強い影響を及ぼす可能性があり、この影響は、特定の状態に特異的なこともある。

10

## 【0009】

これらの細胞の活性および関連サイトカインの活性をモジュレートする薬剤は、科学および医学に非常に有用である。我々は、このたび、多くの新規なステルベン化合物を見だし、これらの新規な化合物がTリンパ球、マクロファージ、好中球、およびマスト細胞に作用しさまざまな免疫活性および炎症活性を媒介することを明らかにした。したがって、本発明は、新規な化合物、それらの使用、医薬組成物、およびこれらの化合物の製造方法を提供する。

## 【発明の開示】

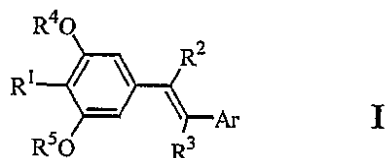
## 【0010】

20

## 発明の概要

本発明は、式Iで表される新規な化合物および薬学上許容されるその塩を提供する：

## 【化1】



〔式中、 $R^1$ は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c) . 八口、d) . CN、e) .  $COOR^6$ 、f) .  $NR^7R^8$ 、g) .  $S(O)_2NR^7R^8$ 、h) .  $COR^9$ 、i) .  $OR^{10}$ 、j) .  $S(O)_nR^{11}$ 、 $n=0\sim 2$ 、およびk) . 置換または無置換の環式または複素環式基から選択される。 $R^2$ および $R^3$ は、独立して、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c) . 八口、d) . CN、e) .  $COOR^6$ 、f) .  $NR^7R^8$ 、g) .  $S(O)_2NR^7R^8$ 、h) .  $COR^9$ 、i) .  $OR^{10}$ 、j) .  $S(O)_nR^{11}$ 、 $n=0\sim 2$ 、およびk) . 置換または無置換の環式または複素環式基からなる群より選択される。 $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立して、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc) . アシルからなる群より選択される。 $R^6$ は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。 $R^7$ および $R^8$ は、独立して、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルからなる群より選択される。 $R^9$ は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc) .  $NR^7R^8$ から選択される。 $R^{10}$ は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc) . アシルから選択される。 $R^{11}$ は、a) . H、およびb) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。Arは、a) .  $R^2$ および $R^3$ が同時にHになることはできないという条件つきで無置換、一置換、または多置換のフェニル、b) . O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、ならびにc) . O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環から選択される。Arは、a) .  $R^2$ および $R^3$ が同時にHになることはできないという条件つきで無置換、一置換、または多置換のフェニル、b) . O、S、お

30

40

50

よび/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、ならびにc)。0、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環から選択される。】。

【0011】

第2の態様において、本発明は、T細胞、好中球、マクロファージ、およびそれらの関連サイトカインのモジュレーターとしての、とくに免疫性および自己免疫性疾患を治療するための薬剤としての、式Iで表される化合物の使用を提供する。本発明はまた、本発明の化合物および/またはその塩を含む医薬組成物に関する。このほか、本発明は、式Iで表される化合物の製造方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

10

【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、上記の一般式Iで表される化合物を提供する。R<sup>1</sup>の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c). 八口、d). CN、e). COOR<sup>6</sup>、f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h). COR<sup>9</sup>、i). OR<sup>10</sup>、j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk). 置換または無置換の環式または複素環式基から選択される基である。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の置換基の例は、独立して、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c). 八口、d). CN、e). COOR<sup>6</sup>、f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h). COR<sup>9</sup>、i). OR<sup>10</sup>、j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk). 置換または無置換の環式または複素環式基からなる群より選択される。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の置換基の例は、それぞれ独立して、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc). アシルからなる群より選択される。R<sup>6</sup>の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>の置換基の例は、独立して、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルからなる群より選択される。R<sup>9</sup>の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される。R<sup>10</sup>の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc). アシルから選択される。R<sup>11</sup>の置換基の例は、a). H、およびb). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。Arは、a). R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が同時にHになることはできないという条件つきで無置換、一置換、または多置換のフェニル、b). 0、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、ならびにc). 0、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環から選択される。Ar上の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c). 八口、d). CN、e). COOR<sup>6</sup>、f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h). COR<sup>9</sup>、i). OR<sup>10</sup>、j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk). 置換または無置換の環式または複素環式基から独立に選択される。

20

30

【0013】

本発明の化合物には、トランスおよびシス(EおよびZ)異性体が包含される。トランス形、シス形をはじめとして存在しうる本発明の化合物の立体異性体はすべて、本発明の範囲内にあるとみなされる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、たとえば、実質的に他の異性体が含まれないものであってもよいし、混合されたものであってもよい。

40

【0014】

好ましい化合物は、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素、メチル、およびアセチルである化合物である。とくに好ましい化合物は、R<sup>1</sup>が水素またはアルキル基でありR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素、メチル、およびアセチルである化合物である。非常に好ましい化合物は、以下のとおりである。

【0015】

5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1)、  
5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼン

50

ジオール (2)、

5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (3)、

5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (4)、

5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (5)、

2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (6)、

2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (7)、

5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (8)、

3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (9)、

3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (10)、

1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン (11)、

5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (12)、

1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フェニルプロペン (13)

5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール (14)、

2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン (15)、

2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩 (16)、

2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]チオフエン (17)、

2-*i*-プロピル-5-(2-チオフエン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール (18)、

2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]フラン (19)、

5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート (20)、

2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペン酸 (21)、

3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン酸 (22)。

#### 【0016】

本発明の化合物は塩を形成する。したがって、本発明の化合物には塩が包含される。本明細書中で使用される「塩」という用語は、無機および/または有機の酸および塩基で形成された酸および/または塩基の塩を意味する。好適な酸としては、たとえば、薬学上許容しうる塩酸、硫酸、硝酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸などが挙げられる。当業者には周知のごとく、適切な塩は、物理的および化学的安定性、流動性、吸湿性、および溶解性に基づいて選択される。とくに医薬品として本発明の化合物を利用する場合には、薬学上許容される塩が好ましいが、たとえば、これらの化合物を処理する過程または医薬品以外の形で使用しようとする場合には、他の塩が利用可能である。

#### 【0017】

本発明の他の態様によれば、式Iで表される本発明の化合物は、T細胞、好中球、マクロファージ、およびそれらの関連サイトカインのモジュレーターとして有用であり、これらの細胞およびサイトカインにより媒介される状態に役立つ。本発明の化合物が役立つ適応症としては、とくに、自己免疫性および炎症性状態ならびに移植拒絶に関連するかまたはそれが原因となる状態が挙げられる。本発明の化合物の使用としては、上記の活性に関連する障害の治療(病因もしくは症状の改善、低減、除去、または治癒を含む)および/または予防(実質的なもしくは完全な制限、予防、または回避を含む)が挙げられる。そのような使用は以下のようなさまざまな障害の治療および/または予防により例示されるが、これらに限定されるものではない；移植[たとえば、臓器移植、急性移植、または異種移植もしくは同種移植(熱傷治療で利用されるような移植)]拒絶；虚血障害または再灌流障害、たとえば、臓器移植、心筋梗塞、発作、または他の原因で生じる虚血障害または再灌流障害からの保護；移植寛容誘導；関節炎(たとえば、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、または変形性関節症)；多発性硬化症；潰瘍性大腸炎およびクローン病をはじめとする炎症性腸疾患；狼瘡(全身性紅斑性狼瘡)；移植片対宿主疾患；接触過敏症、遅延型過敏症、およびグルテン過敏性腸疾患(セリアック病)をはじめとするT細胞媒介過敏性疾患；乾癬；接触皮膚炎(ツタウルシによる接触皮膚炎など)；橋本甲状腺炎；シェーグレン症候群；グ

10

20

30

40

50



レーヴズ病のような自己免疫性甲状腺機能亢進症；アジソン病(副腎の自己免疫性疾患)；自己免疫性多腺性疾患(自己免疫性多腺性症候群としても知られる)；自己免疫性脱毛；悪性貧血；白斑；自己免疫性下垂体機能低下症；ギラン・バレー症候群；他の自己免疫性疾患；糸球体腎炎、血清病；蕁麻疹；呼吸性アレルギー(喘息、枯草熱、アレルギー性鼻炎)または皮膚アレルギーのようなアレルギー性疾患；強皮症(scleracierma)；菌状息肉腫；急性炎症応答(たとえば、急性呼吸促迫症候群および虚血/再灌流障害)；皮膚筋炎；円形脱毛症；慢性光線性皮膚炎；湿疹；ベーチェット病；掌蹠膿疱症；壊疽性膿皮症；セザリ-症候群；アトピー性皮膚炎；全身性硬化症；限局性強皮症および糖尿病、再狭窄、外科的癒着、結核症、および慢性炎症性肺疾患(たとえば、喘息、塵肺症、慢性閉塞性肺疾患、鼻ポリープ、および肺繊維症)。

10

**【0018】**

本発明はまた、アトピー性障害のような前述の障害を治療および予防するための本発明の化合物の使用を提供する。このほか、本発明の化合物は、喘息、アレルギー性鼻炎、および他のアレルギー性疾患に重要な役割を果たすマスト細胞および好塩基球の脱顆粒に有用である。好中球の活性化を阻止する本発明の化合物は、たとえば、虚血障害および再灌流障害の治療に有用である。

**【0019】**

本発明の化合物は脱顆粒の誘発を抑制し、この能力の結果として、本発明の化合物は、T細胞および好中球に影響を及ぼす以外にさらに抗炎症活性を有する。とくに、本発明の化合物は、喘息、アレルギー性鼻炎、および他の型のアレルギー性疾患に価値がある。マクロファージ、好中球、およびT細胞に対する本発明の化合物の活性を組合せれば、前述の障害のいずれの治療にも役立つ可能性がある。特定の実施形態では、本発明の化合物は、病因に関係なく、前述の代表的な障害の治療、たとえば、移植拒絶、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、移植片対宿主疾患、T細胞媒介過敏性疾患、乾癬、再狭窄、外科的癒着、結核症、および慢性炎症性肺疾患(たとえば、喘息、塵肺症、慢性閉塞性肺疾患、鼻ポリープ、および肺繊維症)、橋本甲状腺炎、ギラン・バレー症候群、癌、接触皮膚炎、アレルギー性疾患、たとえば、アレルギー性鼻炎、喘息、虚血障害もしくは再灌流障害、またはアトピー性皮膚炎の治療に有用である。

20

**【0020】**

本発明は、他の治療剤と組合せた本発明の化合物の使用を提供する。本発明において、シクロスポリンA、FK506、およびラパマイシンのように当業者に公知の他の治療剤を本発明の化合物と併用することが可能である。本発明の使用では、そのような他の治療剤(複数可)は、本発明の化合物(複数可)の投与前、投与时、または投与後に投与することが可能である。

30

**【0021】**

本発明はまた、前述の障害を治療することのできる少なくとも1種の式Iで表される化合物をそれに有効な量で薬学上許容されるビヒクル中または希釈剤中に含んでなる医薬組成物を提供する。本発明の組成物は、当業者に公知の他の薬剤を含有していてもよく、たとえば、医薬製剤分野で周知の方法などに従って、従来の固体もしくは液体のビヒクルまたは希釈剤さらには所望の投与形態に適したタイプの医薬品添加物(たとえば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、着香剤など)を利用することにより製剤化することが可能である。

40

**【0022】**

活性成分を含有する本発明の医薬組成物は、全身的、経口的、および/または局所的使用に好適な形態をとることが可能である。たとえば、医薬組成物は、無菌の注射可能な水性または油性懸濁液の形態をとることが可能である。この懸濁液は、先に記載した好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術により製剤化することが可能である。無菌の注射可能な製剤は、無毒の非経口的に許容される希釈剤中または溶剤中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液、たとえば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。利用可能な許容されるビヒクルおよび溶剤には、水、リンゲル溶液、および等張塩化ナト

50

リウム溶液が包含される。このほか、無菌固定油が慣例的に溶媒または懸濁媒体として利用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドをはじめとする任意の無刺激性固定油を利用することが可能である。このほか、オレイン酸のような脂肪酸が注射剤の調製に利用される。

【0023】

式Iで表される化合物は、薬物を直腸内投与すべく坐剤の形態で製剤化することも可能である。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温では液体である好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができるので、直腸内で融解して薬物を放出するであろう。そのような物質は、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

10

【0024】

経口用途では、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、あるいはシロップ剤またはエリキシル剤として製剤化することが可能である。経口用途向けの組成物は、医薬組成物を製造するための当技術分野で公知の任意の方法により調製可能である。錠剤は、錠剤を製造するのに好適な無毒の薬学上許容される賦形剤との混合物の状態では活性成分を含有する。これらの賦形剤としては、たとえば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、アルギン酸などの顆粒化剤および崩壊剤；デンプン、ゼラチン、アラビアゴムなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクなどの滑沢剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、胃腸管内における崩壊および吸収を遅らせてより長い期間にわたり持続作用を提供すべく公知の方法によりコーティングされていてもよい。たとえば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を利用してよい。

20

【0025】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態をとることも可能である。油相としては、オリーブ油や落花生油などの植物油もしくは流動パラフィンなどの鉱油またはこれらの混合物が利用可能である。好適な乳化剤としては、天然に存在するホスファチド、たとえば大豆レシチン、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステルまたは部分エステル、たとえばソルビタンモノオレエート、該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。エマルジョン剤は、甘味剤および着香剤を含有してもよい。シロップ剤およびエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロースなどの甘味剤を用いて製剤化することが可能である。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤、着香剤、および着色剤が含まれていてもよい。

30

【0026】

局所用途では、式Iで表される化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤、懸濁剤などが利用される。(本出願の目的では、局所適用には、口内洗浄および咽頭洗浄が包含されるものとする)。そのような局所製剤の調製については、Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mack Publishing Company, Easton, PAに例示されるように医薬製剤の技術分野で十分な記述がなされている。局所適用では、これらの化合物を粉末またはスプレーとして、とくにエーロゾルの形態で投与することも可能である。

40

【0027】

1日あたり体重1kgにつき約0.01mg~約140mg程度または他の選択肢として1日間あたり患者1名につき約0.5mg~約7g程度の用量レベルが、先に示した状態の治療に有用である。たとえば、1日あたり体重1キログラムにつき約0.01~50mgの化合物または他の選択肢として1日あたり患者1名につき約0.5mg~3.5g、好ましくは1日あたり患者1名につき2.5mg~1gを投与することにより、炎症を効果的に治療することが可能である。しかし、当然のことながら、個々の患者に特有の用量レベルは、どの患者の場合でも、年齢、体重、健康状態、性別、食物、投与時刻、投与経路、排出速度、薬物の組合せ、および治療を受ける特定の

50

疾患の重症度をはじめとするさまざまな要因に依存するであろう。

【0028】

単一剤形を製造すべく担体物質と組合せうる活性成分の量は、治療対象の宿主および特定の投与形態に依存して変化するのである。たとえば、ヒトへの経口投与を目的とした製剤は、全組成物の約5から約95パーセントまで変化させうる適切かつ便利な量の担体物質と共に配合された0.5mg~5gの活性剤を含有しうる。単剤形は、一般的には、約1mg~約500mgの活性成分、典型的には、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mgの活性成分を含有するのである。

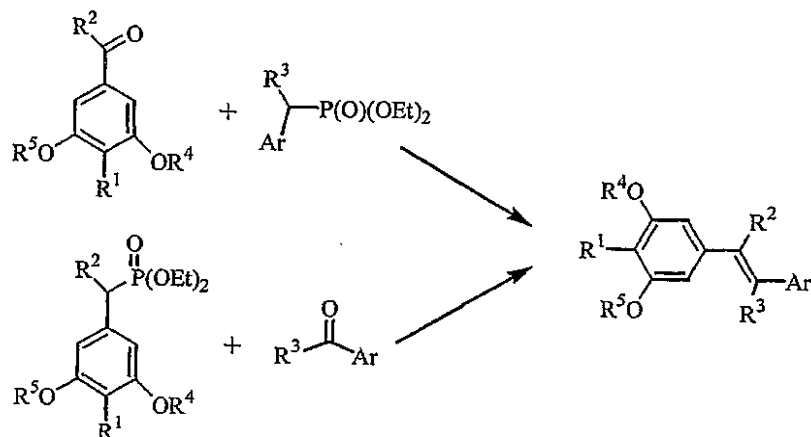
【0029】

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を提供する。本発明の化合物は、Webster et al., WO 01/42231および他の関連の文献(Treadwell et al. J. Org. Chem. 1999 (64), 8718-8723; Hashimoto et al., WO 1994/020456)に記載されているような容易に一般化しうる合成法により合成が可能である。さらに、代替的な方法または変更を加えた方法を使用してもよい。本明細書に記載の実施例は、単に例示を目的とするものであり、本発明を制限するものではない。一般的には、本発明の化合物のスチルベン構造は、スキーム1~3に概要が示される次の反応：ウィッティヒ(Wittig)オレフィン化(スキーム1)、グリニャール(Grignard)反応(スキーム2)、および縮合(スキーム3)により合成が可能である。

【0030】

スキーム1. ウィッティヒ(Wittig)オレフィン化：

【化2】



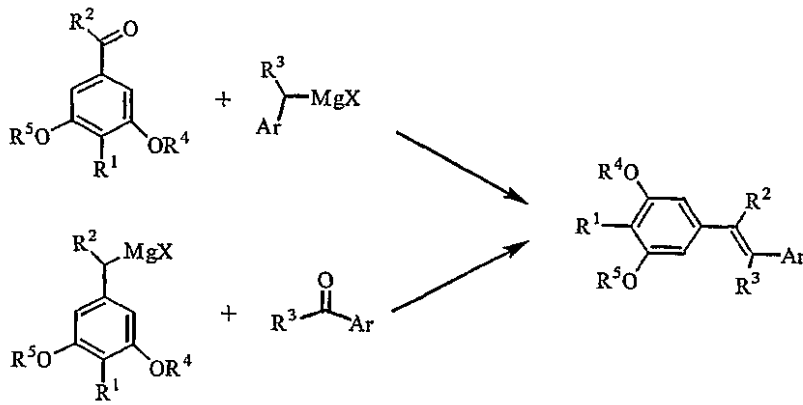
20

30

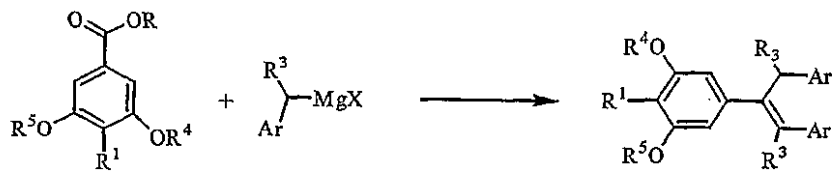
【0031】

スキーム2. グリニャール(Grignard)反応：

【化3】



10

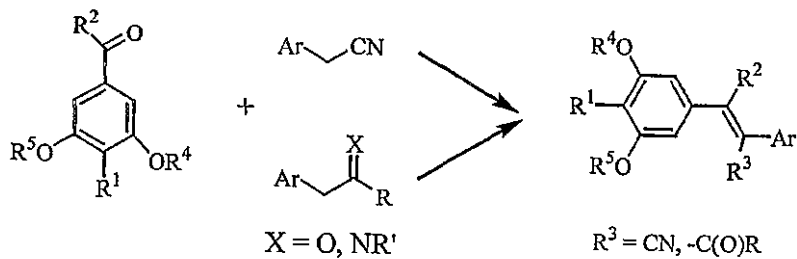


## 【 0 0 3 2 】

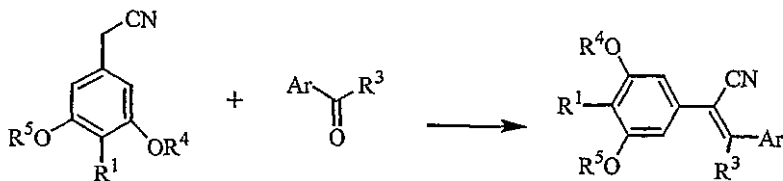
スキーム3. アルドール縮合：

20

## 【 化 4 】



30



## 【 0 0 3 3 】

次に、以下の実施例を参照することにより本発明についてさらに詳細に説明するが、これらの実施例に限定されるものではない。物質および方法のいずれについても本開示の目的および意図から逸脱することなく多くの変更を加えることは当業者には自明なことである。

40

## 【 実施例 】

## 【 0 0 3 4 】

実施例1. 本発明の化合物の生物学的試験

次の生物活性に関するこれらのアッセイは、十分に確立されておりかつ当技術分野で公知であるため、本明細書では明確にするために簡単な説明を加えるにとどめる。

## 【 0 0 3 5 】

## 1. Tリンパ球 (T細胞) の機能に及ぼす本発明の化合物の影響

多くの疾患において免疫活性および炎症活性をモジュレートする活性の試験の主要な基準として、T細胞アッセイが一般に利用される。これらの試験では、多くの場合、抗原非特

50

異的T細胞増殖および抗原特異的増殖のアッセイが用いられる。

【0036】

非特異的および特異的抗原誘発T細胞増殖に及ぼす本発明の化合物の影響を調べるために、次のプロトコルにより概説されるようにさまざまな濃度で化合物を試験した。ネズミリンパ節を無菌状態で取出し、RPMI-1640中の細胞懸濁液を調製した。Lymphocyte-Mを用いて22 かつ1800gで15分間遠心分離することにより単一リンパ球を単離し、次に、3回洗浄した(22 かつ500gで5分間)。フィブロネクチン被覆プラスチック培養ディッシュへの細胞付着により付着細胞を枯渇させた(37 度で45分間を2回)。トリパンプルー排除により決定したところ、ナイロンウールカラム中、37 度で細胞懸濁液を2時間インキュベートすることにより単離し後続の実験に使用したT細胞は、95%超が生存可能であった。BALB/C脾臓細胞をマイトマイシンC(50 μg/ml、37 度で20分間)で処理してから大量のハクス溶液で5回洗浄することにより、支持細胞を調製した。37 度、5% CO<sub>2</sub>において、完全培地(培地100mlあたり5 × 10<sup>-5</sup> M 2-メルカプト-エタノール、10%胎仔雌ウシ血清(FCS)、10,000ペニシリン単位、および10mgのストレプトマイシンで補足された25mM HepesおよびL-グルタミンを有するRPMI 1640)の入った96ウェル丸底マイクロタイタープレート(Costar Laboratories, Worcester, MA)中で、マイトマイシンC処理BALB/C支持細胞(2 × 10<sup>5</sup>)と共にC57BL/6レスポナー(2 × 10<sup>5</sup>)を2重反復試験方式でインキュベートした。96時間後、培養ウェルに[<sup>3</sup>H]チミジン([<sup>3</sup>H]TdR; 1 μCi/ウェル)を添加し、16時間で、ガラス繊維濾紙上に細胞を採取して 線計数管で計数することにより増殖を評価した。

10

【0037】

次の表1に示されるように、本発明の化合物は、先に記載した障害の多くに関連するT細胞増殖を阻害する強力な活性を有していたので、これらの化合物はそれらの障害に有用である。

20

【表1】

表1. T細胞増殖の50%阻害を提供する濃度

化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.15
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	4.65
2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩	2.09
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	3.50
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.49
3-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	1.81
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	5.16

30

【0038】

2. サイトカイン(IL-2、IL-4、およびIFN- )の産生に及ぼす本発明の化合物の影響  
活性化T細胞からのIL-2、IL-4、およびIFN- の産生に及ぼす本発明の化合物の影響を調べるために、T細胞に対して先に概説したプロトコルを用いて次のアッセイを行った。T細胞をコンカナバリンA(Con A)により活性化させてインキュベートし、市販の免疫結合免疫吸着アッセイ(ELISA)キットにより上清中のサイトカインをアッセイした。

40

【0039】

表2および3のデータは、本発明の化合物がIL-2およびIL-4の産生に対して強力な活性を有し、多くの免疫性および炎症性障害を治療するのに有用であることを示している。

【表2】

表2. IL-2産生に対する阻害活性

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール	0.40
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	1.79
2-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	0.13
2-i-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	0.028

【0040】

10

【表3】

表3. IL-4産生に対する阻害活性。10 $\mu$ Mの濃度で化合物を試験し、対照に対する%としてデータを表現する。

化合物	%
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール	0
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	0
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール	01
5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール	47
3-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	35
2-i-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	23

20

同様に、本発明の化合物はIFN- $\gamma$ に対して強力な活性を有する。

【表4】

表4. IFN- $\gamma$ を50%阻害する濃度

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	0.86
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.62
5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.71
3-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	0.71
2-i-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	0.08

30

【0041】

### 3. マクロファージに及ぼす影響および関連する活性

マクロファージは、宿主防御系の非常に重要な要素であるが、いくつかのヒト疾患において炎症時の組織損傷の発生にも関与する。効率的なアンタゴニストは、炎症の後発症状(皮膚発赤、浮腫、疼痛、および機能不全)を阻止することができる。CD86の発現、一酸化窒素およびTNF- $\alpha$ の産生は、*in vivo*におけるマクロファージ機能の実験的インジケータである。樹状細胞、マクロファージ、および活性化B細胞をはじめとする抗原提示細胞によるCD86発現は、T細胞を十分に活性化させるのに必要なT細胞CD28との相互作用に必要である。一酸化窒素は、作用の強い微生物学的マクロファージ産物である。TNF- $\alpha$ は、炎症細胞の漸増および刺激に重要な炎症促進性サイトカインである。マクロファージ細胞によるTNF- $\alpha$ 産生に及ぼす本発明の化合物の影響を、次のプロトコルを用いて試験した。ネズミマクロファージ細胞を付着培養物から取出し、DMEM中の10% FCS中に再懸濁させた。細胞(5 $\times$ 10<sup>4</sup>個/ウェル)を平底の組織培養物処理マイクロタイタープレート中に等しく分配し、リポ多糖、N-アセチルシステイン、試験化合物またはビヒクル対照を添加した。37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>で細胞を24時間インキュベートし、培養液上清を取出してTNF- $\alpha$  ELISAに供し、フローサイトメーターを用いてFACS分析によりCD86発現を調べた。

40

50

## 【0042】

以下の表5および6に示されるように、上記の実験において1 $\mu$ Mの濃度で試験したとき、本発明の化合物は、TNF- $\alpha$  産生およびCD86発現に影響を及ぼした。

## 【表5】

表5. TNF- $\alpha$  産生に及ぼす化合物の影響。10 $\mu$ Mの濃度で化合物を試験し、対照に対する%としてデータを表現する。

化合物	%
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	42
2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩	75
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	60
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	50

10

## 【0043】

## 【表6】

表6. ネズミマクロファージにおけるCD86発現に及ぼす化合物の影響。10 $\mu$ Mの濃度で化合物を試験し、対照に対する%としてデータを表現する。

化合物	%
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	51
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	90
2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩	88
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	0
5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	10
3-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	16
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	2

20

## 【0044】

## 4. 好中球に及ぼす影響

好中球は、多くの異なる急性および慢性炎症状態において、他の細胞型よりも圧倒的に多く存在する。既定のプロトコール(Tudan, C. 1999. Biochem. Pharmacol 58:1869-1880)を用いて、化学誘引物質[N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン(FMPL)]および結晶(ピロリン酸カルシウム二水和物)によるヒト好中球活性化に及ぼす本発明の化合物の影響を試験した。

30

## 【0045】

新たに採取したヒトクエン酸塩加全血から好中球を調製した。簡潔に述べると、400mlの血液を、4%デキストランを含む80mlのハクス緩衝塩類溶液(HBSS)pH7.4と混合し、1時間静置した。血漿を連続的に採取し、5mlを15mlポリプロピレン管中の5mlのFicoll Paque(Pharmacia)に加えた。500gで30分間遠心分離した後、20秒間の低張ショックにより好中球ペレットを洗浄して赤血球を除去した。好中球をHBSS中に再懸濁させて氷上に保持し、3時間以内に実験に使用した。好中球の生存度および純度は常に90%よりも大きかった。1mlあたり5,000,000細胞になるように穏やかな渦攪拌下で試験化合物の溶液を好中球に添加した。細胞を33 $^{\circ}$ Cで20分間、次に37 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートした後、好中球を活性化させるための結晶または化学誘引物質に添加した。照度計を用いて37 $^{\circ}$ Cで化学発光をモニターした。

40

## 【0046】

その結果、本試験においてこの化合物はマイクロモル濃度で非常に強力な活性を呈することが明らかになった(表7)。同様に、この化合物は、化学誘引物質N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニンにより誘発される好中球活性化に対して強力な阻害活性を有する(表8)。

50

## 【表 7】

表7. 化学発光 (mV) により測定し対照に対する%としてデータを表現したときの結晶誘発好中球活性化に及ぼす5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1, 3-ベンゼンジオール (25  $\mu$ M) の影響。

時間 (分)	%
1	23
2	10
3	7
4	6
5	6
7	16
10	29

10

## 【0047】

## 【表 8】

表8. 化学発光により測定したときのFMLP誘発好中球活性化に及ぼす25  $\mu$ M 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1, 3-ベンゼンジ奥ールの影響。

	対照に対する%
化学発光 (mV)	30

20

## 【0048】

## 5. マウス骨髄に由来するマスト細胞におけるメディエーター放出に及ぼす影響

ヒスタミンは、重要なメディエーターであり、炎症活性およびアレルギー活性をはじめとする広範な生物活性に關与する。ヒスタミン放出を阻害する代表的な化合物の活性が、標準的マスト細胞アッセイを用いて試験された (Arquardt, C. et al. 1986. Am Rev Respir Dis 133:1105-1109)。マスト細胞はマウス骨髄に由来するものであった。ヘキソサミニダーゼ活性によりヒスタミン放出を測定した。表9に2-i-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジ奥ールの活性をまとめる。

30

## 【表 9】

表9. マスト細胞によるヒスタミン放出に及ぼす試験化合物の影響。

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2-i-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1, 3-ベンゼンジ奥ール	18.9

## 【0049】

## 6. in vivoにおける抗炎症活性

標準的マウス浮腫動物モデルを用いて in vivo抗炎症活性を実証した。簡潔に述べると、それぞれのマウスの右耳に20  $\mu$  lの0.01%(w/v) ホルボール-12-ミリスレート-13-アセテート (TPA)を添加することにより、Balb/cマウス耳浮腫を発生させた。TPAと同一のビヒクル (エタノール)に溶解させた各試験化合物を、それぞれのマウスの右耳に別々に適用した。各試験化合物のマウス耳浮腫をTPAのものと比較し、阻害%として表現した。以下の表10にまとめられているように、2-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-3-フェニルプロピニトリルは、動物モデルにおいて非常に強力な抗炎症活性を有する。

40

## 【表 10】



表10. Balb/cマウスで発生させた浮腫に1回局所投与した後の2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリルおよび市販の抗炎症性化合物(カルシトリオール)のin vivo抗炎症効能ならびに浮腫の阻害%として表現されたデータ。

処置化合物	阻害%
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	85.2
0.01%カルシトリオール	31.2

### 【0050】

#### 化合物の合成

合成例1. 5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1)

a). WO 01/42231 A2 (Chen et al.)に報告されているように白色の結晶として3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチルを得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.66 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.25 (s, 2H)。

### 【0051】

b). 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ジフェニルプロパン-2-オール無水エーテル(5mL)中のMg(0.252g、10.4mmol)に無水エーテル(3mL)中の臭化ベンジル(1mL、8.41mL)を還流下で滴下した。添加終了後、反応混合物をさらに1時間還流させた。エーテル(15mL)中の3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチル(1.00g、4.20mmol)を添加した。エステルが完全に消失した後、反応混合物を室温まで冷却させた。水10mLを添加し、続いて2N HCl(10mL)を添加することにより、沈殿を溶解させた。有機層を分離し、水層をエーテル(3×50mL)で抽出した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。溶媒を蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ジフェニルプロパン-2-オール(1.29g、79%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.28 (d, J = 7.2Hz, 6H), 3.08 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.35 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 6.44 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H)。

### 【0052】

c). 5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1) N<sub>2</sub>下、-78 °Cで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ジフェニルプロパン-2-オール(0.63g、1.6mmol)に、BBr<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1M、5.0mL、5.0mmol)を滴下した。反応液を-78 °Cで1時間攪拌した後、温度を室温まで上昇させ、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水(50mL)を添加し、続いて20% NaOHを添加することにより、pH > 12に調整した。有機層を除去し、水層をヘキサン(2×10mL)で洗浄した。6N HClで水層をpH1まで酸性化させ、エーテル(3×50mL)で抽出した。抽出物を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて脱水した。エーテルを蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1) (0.26g、47%)を液体として得た。0 °Cで放置したところ、この液体は固化した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.52 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H)。

### 【0053】

合成例2. 5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (2)

a). 1,3-ビス(4-メチルフェニル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)プロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同一の方法を用いて、3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチルおよび臭化4-メチルベンジルから収率20%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm)

10

20

30

40

50

: 1.30 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 3.02 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.25 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 6.45 (s, 2H), 6.8-7.2 (m, 8H)。

【0054】

b). 5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (2)

以上で得た2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ビス(4-メチルフェニル)プロパン-2-オール(0.173g, 0.41mmol)とピリジン塩酸塩(0.432g, 3.72mmol)との混合物を、アルゴンストリーム下、200 で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させた。2NHC l(10mL)およびエーテル(15mL)を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル(2×15mL)で抽出した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。エーテルを蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、純粋な5-[1(Z)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール(17.7mg)、Z/E混合物(79.4mg)、および純粋な5-[1(E)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール(20.2mg)を全収率77%で得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 5-[1(Z)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.94 (s, 4H), 7.13 (s, 4H)。5-[1(E)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.36 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.35 (s, 6H), 3.48 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H)。

10

20

【0055】

合成例3. 5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (3)

a). 1,3-ビス(3-フルオロフェニル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)プロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同一の方法を用いて、3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチルおよび臭化3-フルオロベンジルから収率70%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.85 (s, 1H), 3.07 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.29 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.56 (qint, J = 7.1Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 6.42 (s, 2H), 6.7-7.2 (m, 8H)。

30

【0056】

b). 5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (3)

例2(b)に記載のものと同一の方法を用いて、1,3-ビス(3-フルオロフェニル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)プロパン-2-オールおよびピリジン塩酸塩から全収率78%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 5-[1(Z)-1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.44 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.8 (b, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.6-7.3 (m, 8H)。5-[1(E)-1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.45 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 9H)。

40

【0057】

合成例4. 5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (4)

a). 1,3-ビス(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)プロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同一の方法を用いて、臭化3,5-ジフルオロベンジルおよび3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチルからこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.28 (d, J = 7.0Hz, 6H), 1.83 (s, 1H), 3.04 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.26 (d, J = 13

50

.5Hz, 2H), 3.56 (qint, J = 7.0Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 6.40 (s, 2H), 6.5-6.8 (m, 6H)。

## 【0058】

b). 5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (4)

例2(b)に記載のものと同一の方法を用いて、以上で得た1,3-ビス(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)プロパン-2-オールおよびピリジン塩酸塩から全収率70%でZ/E混合物としてこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.4 (m, 1H), 3.69, 3.99 (s, 2H), 6.04, 6.47 (s, 2H), 6.28, 6.98 (s, 1H), 6.49-6.78 (m, 6H)。

10

## 【0059】

合成例5. 5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (5)

a). 1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エタノール

無水エーテル(100mL)中のMg(2g、82.2mmol)の懸濁液に無水エーテル(100mL)中のCH<sub>3</sub>I(5mL、80.4mmol)を添加した。添加終了後、反応混合物をさらに1時間還流させ、次に0℃まで冷却させた。LiBH<sub>4</sub>(THF中2.0M、25mL、50mmol)を添加し、続いて無水エーテル(300mL)中の3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチル(10.0g、42.0mmol)を添加した。反応液を0℃で一晩攪拌した。水(50mL)を滴下し、続いて2N HCl(100mL)を滴下した。有機層を分離し、水層をエーテル(4×200mL)で抽出した。無水硫酸ナトリウムを用いて抽出物を脱水した。溶液を蒸発させて液体混合物を得た。これを精製することなく次のステップで直接使用した。

20

## 【0060】

b). メチル3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルケトン

以上で得たアルコールとクロロクロム酸ピリジニウム(22.64g、105.0mmol)との混合物を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.3g)の存在下でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80mL)中で1時間攪拌した。TLCにより反応をモニターした。反応終了後(約1時間後)、反応混合物を600mLのエーテル中に注いだ。これを短いフロリジルパッドに通した。TLCにより洗液をモニターしながら、パッドをエーテルで十分に洗浄した。溶媒を蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(2:98~1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、純粋なメチル3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルケトン(3.65g、39%、2ステップ)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) :

30

## 【0061】

c). 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1-フェニルプロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同一の手順を用いて、以上で得たメチル3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルケトンを1当量のPhCH<sub>2</sub>MgBrと反応させることにより、収率78%でこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.59 (s, 3H), 3.02 (d, J = 13.9Hz, 2H), 3.18 (d, J = 13.9Hz, 2H), 3.61 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 6.60 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 6H)。

## 【0062】

d). 5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (5)

例1(d)に記載のものと同一の手順により、以上で得た2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1-フェニルプロパン-2-オールおよびBBr<sub>3</sub>から収率39%でこの化合物を合成した。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm) : 1.22 (d, J = 7.0Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H), 9.03 (s, 2H)。

40

## 【0063】

合成例6. 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (6)

a). 3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール

0において、無水エーテル(100mL)中のLiAl<sub>4</sub>(95%)(5.00g、125mmol)の懸濁液に、エーテ

50

ル(300mL)中の例1(b)で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチル(17.67g、90.1mmol)の溶液をN<sub>2</sub>下で添加した。懸濁液を0 で1時間攪拌し、次に室温でさらに1時間攪拌した。0 で飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液(10mL)を徐々に添加することにより、反応を停止させた。混合物を1晩攪拌した。固形分を濾別し、濾液を蒸発乾固させて3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール(13.76g、収率88.3%)を白色の結晶として得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.34 (d, J = 7.2Hz, 6H), 3.65 (hept., J = 7.2Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 4.70 (s, 2H), 6.62 (s, 2H)。

【0064】

b). 臭化3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル

0 において、無水エーテル(100mL)中の以上で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール(12.57g、59.8mmol)にPBr<sub>3</sub>(3.0mL、31.2mmol)を窒素下で滴下した。TLCにより反応をモニターした。反応終了後(4時間後)、水(180mL)を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル(3×50mL)で抽出した。抽出物を、水(20mL)、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20mL)、水(20mL)、およびブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水した。溶液を蒸発させて純粋な臭化物を(14.93g、91.4%)白色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.64 (hept., J = 7.1Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.60 (s, 2H)。

10

【0065】

c). 3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルニトリル

DMF(30mL)中の以上で得た臭化物(4.81g、17.6mmol)およびNaCN(1.64g、33.5mmol)の懸濁液を50 で2時間攪拌した。TLCにより反応の終了を判定した。反応混合物を室温まで冷却し、水(200mL)中に注いだ。濾過により白色沈殿を収集した。固体を水(2×50mL)で洗浄し、空气中で乾燥させて、3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルニトリル(3.74g、97%)を得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.60 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 6.51 (s, 2H)。

20

【0066】

d). 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (6)

3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルニトリル(1.00g、4.56mmol)とベンジルアルデヒド(0.49g、4.62mmol)と20% NaOH水溶液(15滴)との混合物を、エタノール(20mL)中で5時間還流させた。反応終了後、溶液を室温まで冷却させた。黄色の針状結晶(1.21g、86%)としてアクリロニトリル6を得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.65 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 6.85 (s, 2H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H)。

30

【0067】

合成例7. 2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (7)

例1(c)に記載のものと同一の手順により、6およびBBr<sub>3</sub>からこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm) : 1.23 (d, J = 6.8Hz, 6H), 3.3-3.4 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 9.39 (s, 2H)。

40

【0068】

合成例8. 5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (8)

a). 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,1-ジフェニルエタノール

例1(b)に記載のものと同一の手順により、例6(b)で得た臭化3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル、Mg、およびベンゾフェノンからこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.24 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.56 (s, 6H), 3.72 (d, J = 15.4Hz, 2H), 6.04 (s, 2H), 7.2-7.7 (m, 10H)。

【0069】

b). 5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (8)

例1(c)に記載のものと同一の手順により、以上で得た2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル

50

エニル)-1,1-ジフェニルエタノールおよび $\text{BBr}_3$ からこの化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 1.41 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 6H), 3.39 (m,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H)。

【0070】

合成例9. 3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (9)

a). 3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒド

例6(a)で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール(13.05g、62.1mmol)とクロロクロム酸ピリジニウム(33.92g、157mmol)との混合物を、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.18g、30mmol)の存在下で $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)中で30分間攪拌した。エーテル(300mL)を添加して反応を停止させた。混合物をフロリジルの短いパッドに通し、エーテルで十分に洗浄した。溶媒を蒸発させ、3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒド(11.89g、収率92%)を帯黄色の結晶として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 1.32 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H), 3.68 (hept.,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (s, 6H), 7.12 (s, 2H), 9.96 (s, 1H)。

【0071】

b). 3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (9)

例6(d)に記載のものと同じの手順により、以上で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒドおよびベンジルニトリルからこの化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 1.33 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 6H), 3.73 (qint.,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (s, 6H), 7.15 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H)。

【0072】

合成例10. 3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (10)

例2(b)に記載のものと同じの手順により、3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (9)およびピリジン塩酸塩からこの化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 1.34 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 6H), 3.48 (qint.,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H), 7.6-7.7 (m, 1H)。

【0073】

合成例11. 1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン (11)

0において、THF(100mL)中のジエチル(1-フェニルエチル)ホスホネート(8.72g、36.0mmol)の溶液にNaH(鉱油中60%)(2.95g、73.8mmol)を $\text{N}_2$ 下で添加した。添加終了後、懸濁液を0で1時間攪拌し、THF(100mL)中の例9(a)で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒド(7.24g、34.8mmol)を添加した。反応液を0で1時間保持し、次に45~50で10時間保持した。反応液を0まで冷却させた。水(50mL)を徐々に添加して反応を停止させ、次に2N HCl(200mL)を添加した。混合物をエーテル(3×200mL)で抽出した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を用いて抽出物を脱水した。エーテルを蒸発させ、粗製の1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペンを得た。ヘキサン中の10%酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、粗生成物の少量部分を精製して純粋な生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 1.33 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 6H), 2.37 (d,  $J = 1.3\text{Hz}$ , 3H), 3.64 (hept.,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 6H), 6.59 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.30-7.61 (m, 5H)。

【0074】

合成例12. 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (12)

例1(c)に記載のものと同じの手順により、1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン (11)および $\text{BBr}_3$ から収率63%でこの化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 1.42 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 6H), 2.32 (d,  $J = 1.4\text{Hz}$ , 3H), 3.49 (hept.,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.71 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.67 (m, 1H), 7.58-7.33 (m, 5H)。

【0075】

合成例13. 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フェニルプロペン (13)

10

20

30

40

50

例11に記載のものと同一の方法により、3,5-ジメトキシベンジルアルデヒドおよびジエチル(1-フェニルエチル)ホスフェートから収率73%でこの物質を合成した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 2.33 (d, J = 1.2Hz, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.43 (t, J = 2.2Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.81 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.3-7.7 (m, 5H)。

【0076】

合成例14. 5-(2-メチル-2-フェニルエチニル)-1,3-ベンゼンジオール (14)

例1(c)に記載のものと同一の手順により、1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フェニルプロペン (13)およびBBr<sub>3</sub>から収率63%でこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>C(O)CD<sub>3</sub>, ppm) : 2.21 (d, J = 1.5Hz, 3H), 6.23 (t, J = 2.2Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 5H)。

10

【0077】

合成例15. 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エチニル]ピリジン (15)

a). ジエチル(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル)ホスホネート

例6(b)で得た臭化3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル(5.01g、18.3mmol)およびトリエチルホスファイト(4.7mL、27.4mmol)との混合物を、Bu<sub>4</sub>Ni(0.05g)の存在下、110~130で一晩加熱した。減圧下、110で過剰のトリエチルホスファイトを除去し、ホスホネート(5.58g、92%)を得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.27 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.0Hz, 6H), 3.12 (d, J = 21.5Hz, 2H), 3.4-3.7 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.06 (dt, J = 7.1, 7.1Hz, 4H), 6.50 (d, J = 2.6Hz, 2H)。

【0078】

b). 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エチニル]ピリジン (15)

例11に記載のものと同一の方法により、以上で調製したホスホネートおよびピリジンカルボキサリドから収率41%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.65 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 6.81 (s, 2H), 7.15 (d, J = 16Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.60 (d, J = 16Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.8Hz, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H)。

20

【0079】

合成例16. 2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エチニル]ピリジン塩酸塩 (16)

エーテル抽出物に6N HClを添加して塩酸塩として16を析出させたこと以外は例1(d)に記載のものと類似した方法により、例15(b)で得た15およびBBr<sub>3</sub>から収率27%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm) : 1.22 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.51 (qint., J = 7.0Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (d, J = 16.4, 1H), 7.6-7.9 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 2H), 8.72 (d, J = 6.4Hz, 1H)。

30

【0080】

合成例17. 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エチニル]チオフェン (17)

例15(b)に記載のものと同一の方法により、例15(a)で得たジエチル(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル)ホスホネートおよびチオフェンカルボキサリドから収率78%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.70 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 6.69 (s, 2H), 6.90 (d, J = 16Hz, 1H), 7.0-7.3 (m, 4H)。

40

【0081】

合成例18. 2-*i*-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエチニル)-1,3-ベンゼンジオール (18)

例2(b)に記載のものと同一の方法により、例17で得た2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エチニル]チオフェンおよびピリジン塩酸塩から収率24%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.40 (d, J = 7.1Hz), 3.47 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 4.8 (b, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.74 (d, J = 16Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 1H)。

【0082】

合成例19. 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エチニル]フラン (19)

50

例15(b)に記載のものと同じの手順により、例15(a)で得たジエチル(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル)ホスホネートおよび2-フルアルデヒドから収率56%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.62 (hept, J = 7.1Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 6.4-6.5 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.85 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.06 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.45 (b, 1H)。

【0083】

合成例20. 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート (20)

0 において、ジクロロメタン(100mL)中の5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール(12)(3.93mmol)およびトリエチルアミン(10.8mmol)に、塩化アセチルを滴下した。TLCにより反応をモニターした。反応終了後(約30分後)、水(50mL)を添加した。有機層を分離し、2N HCl(30mL)、H<sub>2</sub>O(50mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(50mL)、H<sub>2</sub>O(50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水した。溶液を蒸発させ、続いてヘキサン中の5%酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート(20)を得た。

10

【0084】

合成例21. 2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペン酸 (21)

出発物質(7)が消失するまで、化合物2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル(7)を40% KOH中で還流させた。反応混合物を室温まで冷却させ、2N HClを添加してpHを1に調整した。これをエーテルで3回抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。溶媒を蒸発させ、続いてフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、化合物(21)を得た。

20

【0085】

合成例22. 3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン酸 (22)

出発物質(10)が消失するまで、化合物3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル(10)を40% KOH中で還流させた。反応混合物を室温まで冷却させ、2N HClを添加してpHを1に調整した。これをエーテルで3回抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。溶媒を蒸発させ、続いてフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、化合物(22)を得た。

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
25 July 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/057219 A1

(51) International Patent Classification: C07C 255/37, 69/16, 59/52, 43/215, 39/21, C07D 333/16, 307/42, 213/30, A61K 31/05, A61P 37/00 (74) Common Representative: WELICHEM BIOTECH INC.; Suite 316, 4475 Wayburne Drive, Burnaby, British Columbia V5G 3L1 (CA).

(21) International Application Number: PCT/CA02/00059

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 17 January 2002 (17.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/262,074 18 January 2001 (18.01.2001) US  
60/322,735 18 September 2001 (18.09.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): WELICHEM BIOTECH INC. [CA/CA]; Suite 316, 4475 Wayburne Drive, Burnaby, British Columbia V5G 3L1 (CA).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Genhui [CA/CA]; 4573 Frances, Burnaby, British Columbia V5C 2R6 (CA), LIU, Wei [CA/CA]; 947, Conno Lake Avenue, Coquitlam, British Columbia V3J 3N2 (CA), LI, Jianxiong [CA/CA]; 117, Buckingham Drive, Port Moody, British Columbia V3H 2T4 (CA), WEBSTER, Malcolm, John [CA/CA]; 5551, Molina Road, North Vancouver, British Columbia V7R 4P3 (CA).

Published:

— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/057219 A1

(54) Title: NOVEL 1,2-DIPHENYLETHENE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF IMMUNE DISEASES

(57) Abstract: The invention provides novel 1,2-diphenylethene derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof, the process for production of these compounds and their pharmaceutical composition and the use of these compounds as modulators of T-cells, neutrophils, macrophages and their associated cytokines as agents for treating immune, inflammatory and auto-immune diseases.



WO 02/057219

PCT/CA02/00059

NOVEL 1,2-DIPHENYLETHENE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF IMMUNE DISEASES

**Background of the Invention**

Stilbene derivatives have been shown to have a wide range activities and are widely distributed in nature as natural constituents of plants. There is a growing interest in stilbene derivatives because of a range of activities that have been observed in some of the naturally occurring as well as some of the synthetic stilbenes. Activities include antibiotic (Hu, K., et al., Canadian Journal of Microbiology, 1998, 44, 1072), antileukemic (Mannila, et al., Phytochemistry, 1993, 33, 813), carcinostatic (EP 641, 767), and protein-tyrosine kinase inhibitory activity (Thakkar, K.; et al., J. Med. Chem., 1993, 36,2950). With the isolation of 5-(2-phenylethenyl)- 2-*i*-propyl-1, 3-benzenediol from the bacterial species *Photorhabdus*, a series of its analogues have been designed and synthesized as useful agents or ingredients to treat inflammation and psoriasis and to interfere with protein kinase (Webster et al. WO 01/42231).

It is well established that T lymphocytes (T-cells) play an important role in regulating the immune response. T-cells are closely associated with a wide variety of cytokines such as interleukines (IL), tumor necrosis factors (TNF), interferons (IFN) and granulocyte macrophage colony. T-cell activation and proliferation, and the cytokines associated with them, mediate a wide range of physiological activities in the immune system and in pathogenic inflammation. For example, inhibitors of certain ILs are potentially beneficial for Th2 predominant diseases, while inhibitors of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  are useful for treatment of Th1 induced immune diseases.

Macrophages are very important components of the host defense system, but they are also involved in the development of tissue injury during inflammation in some human disease. Efficient antagonists can block subsequent symptoms (skin redness, edema, pain and dysfunction) of inflammation. CD86 expression, nitric oxide and TNF- $\alpha$  production are experimental indicators of macrophage function *in vivo*. CD86 expression by antigen presenting cells including dendritic cells, macrophages and activated B cells is necessary for interaction with T-cell CD28, which is necessary for the T-cells to be fully activated. Nitric oxide is a potent microbiological macrophage product. TNF- $\alpha$  is a pro-inflammatory cytokine important in recruitment and stimulation of inflammatory cells.

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

Neutrophils predominate over other cell types in many variants of acute and chronic inflammatory conditions. IL-8 is a chemokine produced by neutrophils that in addition to being chemotactic for monocytes and other leukocytes, also activates neutrophils.

Down-regulation of neutrophil IL-8 generation may represent a negative feedback mechanism helping to control neutrophil inflammatory activity by preventing further neutrophil recruitment and activation.

Some cytokines mediate a broad inflammatory and immune response as a result of infection or injury and/or other factors. Other cytokines have more specific functions. The complex interplay of these many different cytokine functions with immune cells is essential for the appropriate and optimal immune function. Activation of T-cells is often the initiating event in many of the immune, inflammatory and autoimmune diseases. Accordingly, compounds that can effectively interfere with cytokine formation have utility in preventing and treating related disorders.

IL-2, a 15-kDa protein, is secreted by T-cells upon antigen stimulation and is required for normal immune responsiveness. IL-2 stimulates the proliferation and activation of B and T-cells and is a potent cytokine that can lead to cellular activation and proliferation. IL-2 receptors are found on activated B-Cells, lipopolysaccharide treated monocytes, and many T-cells. Clinical studies have shown that interference with IL-2 activity effectively suppresses immune response *in vivo* [T. A. Waldmann, Immunol. Today, 14, 270 (1993)].

One of the other cytokines is interleukin-8 (IL-8), which has been shown to be a powerful substance for initiating and sustaining inflammatory reactions. IL-8 is also known under the names neutrophil activating peptide or monocyte derived neutrophil activating peptide. It attracts neutrophils by chemotaxis and triggers the release of myeloperoxidase. IL-8 is believed to be associated with diseases such as psoriasis, allergic reactions, rheumatic afflictions and inflammations of the skin and the lungs.

IFN- $\gamma$  is a member of the interferon family and was produced originally upon mitogenic induction of lymphocytes. IFN- $\gamma$  is secreted from CD4+ Th1 cells, CD8 cells, gamma/delta T-cells and activated natural killer cells. It plays a role in activating lymphocytes to enhance anti-microbial and anti-tumor effects. In addition, it plays a role in regulating the proliferation, differentiation, and response of lymphocyte subsets. IFN- $\gamma$  is synthesized by lymphocytes in response to mitogens and induces major histocompatibility complex (MHC) Class II antigen expression. IFN- $\gamma$  promotes a

WO 02/057219

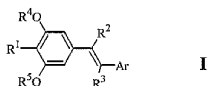
PCT/CA02/00059

number of pro-inflammatory aspects of immune responses including the up-regulation of MHC. For a number of autoimmune diseases, the disease-associated inflammatory process is associated with an increased availability of IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  may have a strong impact on autoimmune disease progression or resolution, actions that may be specific for a particular condition.

Agents that modulate the activities of these cells and the associated cytokine activities are very useful to science and medicine. We now have found many novel stilbene compounds, and have shown that these novel compounds have effect on T lymphocytes, macrophages, neutrophils and mast cells and mediates a variety of immune and inflammatory activities. Accordingly, the invention provides novel compounds, their use, pharmaceutical composition and process for producing these compounds.

#### Summary of the Invention

The invention provides novel compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof of Formula I



wherein R<sup>1</sup> is selected from a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl, c). Halo, d). CN, e). COOR<sup>6</sup>, f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h). COR<sup>9</sup>, i). OR<sup>10</sup>, j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n = 0-2, and k). substituted or unsubstituted cyclic or heterocyclic groups. R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from a group consisting of a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl, c). Halo, d). CN, e). COOR<sup>6</sup>, f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h). COR<sup>9</sup>, i). OR<sup>10</sup>, j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n = 0-2, and k). substituted or unsubstituted cyclic or heterocyclic groups. R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are independently each selected from the group consisting of a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl, and c). Acyl. R<sup>6</sup> is selected from a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl. R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from a group consisting of a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl. R<sup>9</sup> is selected from a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl and c). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. R<sup>10</sup> is selected from a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl and c). Acyl. R<sup>11</sup> is

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

selected from a). H and b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl. Ar is selected from a). unsubstituted, mono or multi-substituted phenyl with proviso that R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> cannot be H simultaneously; b). unsubstituted, mono or multi-substituted five-member heterocyclic ring containing O, S and/or N and c). unsubstituted, mono or multi-substituted six-member heterocyclic ring containing O, S and/or N. Ar is selected from a). Unsubstituted, mono or multi-substituted phenyl with the proviso that R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> cannot be H simultaneously; b). Unsubstituted, mono or multi-substituted five-member heterocyclic ring containing O, S and/or N, c). Unsubstituted, mono or multi-substituted six-member heterocyclic ring containing O, S and/or N.

10 In a second aspect, this present invention provides the use of the compounds of Formula I as modulators of T-cells, neutrophils, macrophages and their associated cytokines, and particularly as agents for treating inflammatory and auto-immune diseases. This invention also relates to the pharmaceutical composition comprising a compound of the invention and/or salt thereof. In addition, this invention relates to the process for making compounds of Formula I

15

#### Detailed Description of the Invention

This invention provides compounds of the general Formula I above. Examples of R<sup>1</sup> are groups selected from a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl, c). Halo, d). CN, e). COOR<sup>6</sup>, f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h). COR<sup>9</sup>, i). OR<sup>10</sup>, j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n = 0-2, and k). substituted or unsubstituted cyclic or heterocyclic group. Examples of substitutes for R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from a group consisting of a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl, c). Halo, d). CN, e). COOR<sup>6</sup>, f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h). COR<sup>9</sup>, i). OR<sup>10</sup>, j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n = 0-2, and k). substituted or unsubstituted cyclic or heterocyclic group. Examples of substitutes for R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are independently each selected from the group consisting of a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl, and c). Acyl. Examples of substitutes for R<sup>6</sup> is selected from a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl. Examples of substitutes for R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from a group consisting of a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl. Examples of substitutes for R<sup>9</sup> is selected from a). H, b). unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl and c). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. Examples of substitutes for R<sup>10</sup> is selected

20

25

30

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

from a), H, b), unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl and c).

Acyl. Examples of substitutes for R<sup>11</sup> is selected from a), H and b), unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl. Ar is selected from a), unsubstituted, mono or multi-substituted phenyl with proviso that R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> cannot be H simultaneously. b),

- 5 unsubstituted, mono or multi-substituted five-member heterocyclic ring containing O, S and/or N and c), unsubstituted, mono or multi-substituted six-member heterocyclic ring containing O, S and/or N. Examples for substituent on Ar are selected independently from a), H, b), unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl, c), Halo, d), CN, e), COOR<sup>6</sup>, f), NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, g), S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, h), COR<sup>9</sup>, i), OR<sup>10</sup>, j), S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>,  
10 n = 0-2 and k), substituted or unsubstituted cyclic or heterocyclic group.

The compounds of the present invention have *trans* and *cis* (*E* and *Z*) isomers. All stereoisomers of the present compounds, such as those which may exist including *trans*, *cis*, forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other

- 15 isomers, or may be admixed.

Preferred compounds are those wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are hydrogen, methyl and acetyl. Particularly preferred compounds are those wherein R<sup>1</sup> is hydrogen or an alkyl group, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are hydrogen, methyl and acetyl. Highly preferred compounds are the following:

- 20 5-(1-Benzyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (1).  
5-[1-(4-Methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (2).  
5-[1-(3-Fluorobenzyl)-2-(3-fluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (3).  
5-[1-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol  
(4).  
25 5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (5).  
2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile (6).  
2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile (7).  
5-(2,2-Diphenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (8).  
3-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenyl nitrile (9).  
30 3-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenyl nitrile (10).  
1-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropene (11).  
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (12).  
1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-phenylpropene (13).

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

- 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-1,3-benzenediol (14).  
2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]pyridine (15).  
2-[2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]pyridine hydrochloride (16).  
2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]thiophene (17).
- 5 2-*i*-Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol (18).  
2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]furan (19).  
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol diacetate (20).  
2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenoic acid (21).  
3-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenoic acid (22).
- 10 Compounds of the present invention form salts. Therefore, compounds of the present invention include salts. The term "salts", as used herein, denotes acidic and/or basic salts, formed with inorganic and/or organic acids and bases. Suitable acids include, for example, hydrochloric, sulfuric, nitric, benzenesulfonic, acetic, maleic, tartaric and the like which are pharmaceutically acceptable. It is well known to one skilled in the art that an appropriate salt is chosen based on physical and chemical stability, flowability, hygroscopicity and solubility.
- 15 While pharmaceutically acceptable salts are preferred, particularly when employing the compounds of the invention as medicaments, other salts find utility, for example, in processing these compounds, or where non-medicament-type uses are contemplated.
- In accordance with another aspect of this invention, compounds of this present invention of Formula I are useful as modulators of T-cells, neutrophils, macrophages and their associated cytokines, are of use to conditions mediated by these cells and cytokines. The indications for which the inventive compounds are of use, include in particular, autoimmune and inflammatory conditions and conditions associated with or causal to transplant rejection. Use of the compounds of the present invention includes
- 25 treatment (including amelioration, reduction, elimination or cure of etiology or symptoms) and/or prevention (including substantial or complete restriction, prophylaxis or avoidance) of disorders associated with the above mentioned activities. Such use is exemplified by, but is not limited to, treating and or preventing a range of disorders such as: transplant [such as organ transplant, acute transplant or heterograft or
- 30 homograft (such as is employed in burn treatment)] rejection; protection from ischemic or reperfusion injury such as ischemic or reperfusion injury incurred during organ transplantation, myocardial infarction, stroke or other causes; transplantation tolerance induction; arthritis (such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or osteoarthritis);

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

multiple sclerosis; inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease; lupus (systemic lupus erythematosus); graft vs. host disease; T-cell mediated hypersensitivity diseases, including contact hypersensitivity, delayed-type hypersensitivity, and gluten-sensitive enteropathy (Celiac disease); psoriasis; contact dermatitis (including that due to poison ivy); Hashimoto's thyroiditis; Sjogren's syndrome; Autoimmune Hyperthyroidism, such as Graves' Disease; Addison's disease (autoimmune disease of the adrenal glands); Autoimmune polyglandular disease (also known as autoimmune polyglandular syndrome); autoimmune alopecia; pernicious anemia; vitiligo; autoimmune hypopituitarism; Guillain-Barre syndrome; other autoimmune diseases; glomerulonephritis, serum sickness; urticaria; allergic diseases such as respiratory allergies (asthma, hay fever, allergic rhinitis) or skin allergies; scleroderma; mycosis fungoides; acute inflammatory responses (such as acute respiratory distress syndrome and ischemia/reperfusion injury); dermatomyositis; alopecia areata; chronic actinic dermatitis; eczema; Behcet's disease; Pustulosis palmoplantaris; Pyoderma gangrenum; Sezary's syndrome; atopic dermatitis; systemic sclerosis; morphea and diabetes, restenosis, surgical adhesions, tuberculosis, and chronic inflammatory lung diseases (e.g., asthma, pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, nasal polyps and pulmonary fibrosis).

The present invention also provides use of the inventive compounds for treating and preventing the aforementioned disorders such as atopic. In addition, the compounds of the present invention are useful in degranulation of mast cells and basophils that plays an important role in asthma, allergic rhinitis, and other allergic disease. Compounds of the present invention that block neutrophil activation are useful, for example, in the treatment of ischemia and reperfusion injury.

Compounds of the present invention inhibit induced degranulation and this ability results in additional anti-inflammatory activity for the present compounds beyond their effect on T-cells and neutrophils. In particular, the present compounds are of value for the treatment of asthma, allergic rhinitis, and other instances of allergic disease. The combined activity of the present compounds towards macrophages, neutrophils and T-cells may be of value in the treatment of any of the aforementioned disorders. In a particular embodiment, the compounds of the present invention are useful for the treatment of the aforementioned exemplary disorders irrespective of their etiology, for example, for the treatment of transplant rejection, rheumatoid arthritis, multiple

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

sclerosis, inflammatory bowel disease, lupus, systemic lupus erythematosus, graft vs host disease, T-cell mediated hypersensitivity disease, psoriasis, restenosis, surgical adhesions, tuberculosis, and chronic inflammatory lung diseases (*e.g.*, asthma, pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, nasal polyps and pulmonary fibrosis). Hashimoto's thyroiditis, Guillain-Barre syndrome, cancer, contact dermatitis, allergic disease such as allergic rhinitis, asthma, ischemic or reperfusion injury, or atopic dermatitis.

The present invention provides use of compounds of the present invention in combination with other therapeutic agents. Other therapeutic agents known to those skilled in the art, such as cyclosporin A, FK506 and rapamycin, may be employed with the inventive compounds in the present invention. In the use of the present invention, such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with or following the administration of the compound(s) of the present invention.

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising of at least one of the compounds of Formula I capable of treating the aforementioned disorders in an amount effective therefore, and in a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. The compositions of the present invention may contain other agents that are known to those skilled in the art, and may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (for example, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

The pharmaceutical compositions of the present invention containing the active ingredient may be in a form suitable for systemic, oral and/or topical use. For example, the pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents that have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butane diol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including



WO 02/057219

PCT/CA02/00059

synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Compounds of Formula I may also be formulated in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable nonirritating excipient that is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and polyethylene glycols.

For oral use as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs may be formatted. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients that are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed.

The pharmaceutical compositions of the invention also may be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring phosphatides, for example soybean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavouring agents. Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations also may contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compound of Formula I is employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouth washes and gargles.) Preparation of such topical formulations are well described in the art of pharmaceutical formulations as exemplified by Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mack Publishing Company, Easton, PA. For topical application, these compounds also could be administered as a powder or spray, particularly in aerosol form.

Dosage levels in the order of about 0.01 mg to about 140 mg/kg of body weight per day are useful in the treatment of the above-indicated conditions, or alternatively about 0.5 mg to about 7 g per patient per day. For example, inflammation may be effectively treated by the administration of about 0.01 to 50 mg of the compound per kilogram of body weight per day, or alternatively about 0.5 mg to about 3.5 g per patient per day, preferably 2.5 mg to 1 g per patient per day. It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. For example, a formulation intended for oral administration of humans may contain from 0.5 mg to 5 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of carrier material that may vary from about 5 to about 95 percent of the total composition. Dosage unit forms will generally contain between about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient, typically 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, or 1000 mg.

The present invention also provides process of making compounds of the invention. The compounds of this invention may be synthesized by the synthetic methods as described by Webster et al., WO 01/42231, and other related literatures (Treadwell et al. J. Org. Chem. 1999 (64), 8718-8723; Hashimoto et al., WO 1994/020456), which can be generalized easily. Further, alternative methods or modifications may be used. Examples given herein are for illustration purposes only and are not considered as limitations of this invention. In general, the stilbene structures of the compounds of the

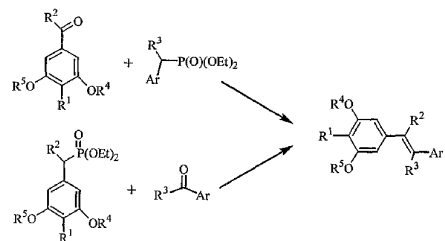
WO 02/057219

PCT/CA02/00059

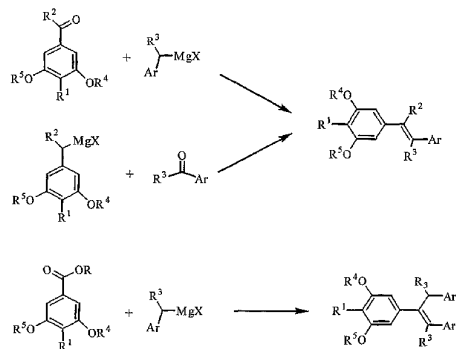
invention may be synthesized *via* the following reaction outlined by schemes 1-3: Wittig olefination (Scheme 1), Grignard reaction (Scheme 2) and condensation (Scheme 3).

**Scheme 1. Wittig olefination:**

5



**Scheme 2. Grignard reaction:**

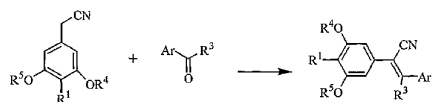
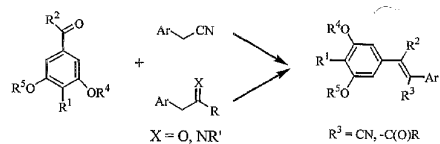


10

**Scheme 3. Aldol condensation:**

WO 02/057219

PCT/CA02/00059



5 The invention is now described in greater detail by reference to the following non-limiting examples. It will be apparent to those skilled in the art that many modifications, both of materials and methods, may be practiced without departing from the purpose and intent of this disclosure.

10 **Example 1. Biological tests of the compounds of the invention.**

These assays for the following biological activities are well-established and known in the art, only brief descriptions are provided herein for clarity.

**1. Effect of the inventive compounds on T lymphocyte (T-cell) functions.**

15 T-cell assay is commonly employed as a primary platform for testing of activities that modulate immune and inflammatory activities in many diseases. Assays of antigen non-specific T-cell proliferation and antigen-specific proliferation are often used in the tests.

To determine the effect of the inventive compounds on non-specific and specific antigen induced T-cell proliferation, compounds were tested at a range of  
 20 concentrations as outlined by the following protocol: Murine lymph nodes were removed aseptically and cell suspensions were prepared in RPMI-1640. Single lymphocytes were isolated over Lymphocyte-M by centrifugation at 22 °C and 1800 g for 15 min, and then washed three times (500 g for 5 min at 22°C). Adherent cells were

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

- depleted by cytoadherence to fibronectin-coated plastic culture dish (twice at 37 °C for 45 min). T-cells isolated by incubating cell suspensions in a nylon wool column for 2 h at 37°C and use for subsequent experiments were greater than 95% viable, as determined by trypan blue exclusion. Feeder cells were prepared by treating BALB/C spleen cells with mitomycin C (50µg/ml, for 20 min at 37°C) followed by five times washing using a large volume of Hank's solution. C57BL/6 Responders ( $2 \times 10^5$ ) was incubated in duplicate with the mitomycin C treated BALB/C feeder cells ( $2 \times 10^5$ ) in 96-well, round-bottomed, microtitre plates (Costar Laboratories, Worcester, MA) with complete medium (RPMI 1640 with 25 mM Hepes and L-glutamine supplemented with  $5 \times 10^{-5}$  M 2-mercapto-ethanol, 10% fetal cow serum (FCS), 10,000 unit of penicillin, and 10 mg of streptomycin per 100 ml of medium) at 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. After 96h, the culture wells received [<sup>3</sup>H]thymidine ([<sup>3</sup>H]TdR; 1 µCi/well) and proliferation was assessed at 16 h by harvesting cells onto glass fiber filter paper and counting in a β-counter.
- As shown by the following Table 1, compounds of the present invention had strong activity against T-cell proliferation that is associated with many of disorders mentioned above and these compounds are useful for those disorders.

Table 1. Concentration that provides 50% inhibition of T-cell proliferation

Compound	IC <sub>50</sub> (µM)
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1,3-benzenediol	1.15
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-1,3-benzenediol	4.65
2-[2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)ethenyl]pyridine hydrochloride	2.09
2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-3-phenylpropenylnitrile	3.50
5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1,3-benzenediol	1.49
3-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-2-phenylpropenylnitrile	1.81
2- <i>i</i> -Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol	5.16

20

## 2. Effect of inventive compounds on cytokine (IL-2, IL-4 and IFN-γ) production.

To determine the effect of inventive compounds on IL-2, IL-4 and IFN-γ production from activated T-cells, the following assays were performed using the protocol outlined

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

above for T-cells. The T-cell was activated by concanavalin A (Con A) and incubated, cytokines in the supernatants were assayed by commercial immune-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

- Data in Table 2 and 3 indicate that compounds of the invention have strong activity on IL-2 and IL-4 production and are useful for treatment of many immune and inflammatory disorders.

**Table 2. Inhibitory activity against IL-2 production**

Compound	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1,3-benzenediol	0.40
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-1,3-benzenediol	1.79
2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-3-phenylpropenenitrile	0.13
2- <i>i</i> -Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol	0.028

**Table 3 Inhibitory activity on IL-4 production. Compounds were tested at a concentration of 10 $\mu$ M and data are expressed as % of control.**

Compounds	%
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1,3-benzenediol	0
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-1,3-benzenediol	0
5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1, 3-benzenediol	01
5-(2,2-Diphenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1,3-benzenediol	47
3-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-2-phenylpropenenitrile	35
2- <i>i</i> -Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol	23

Similarly, compounds of the present invention have strong activity on IFN- $\gamma$

**Table 4. Concentration for 50% of inhibition of IFN- $\gamma$**

Compounds	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-3-phenylpropenenitrile	0.86
5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1, 3-benzenediol	1.62
5-(2,2-Diphenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1,3-benzenediol	1.71
3-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-2-phenylpropenenitrile	0.71
2- <i>i</i> -Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol	0.08

- 15 **3. Effect on macrophages and related activities.**

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

Macrophages are very important components of the host defense system, but they are also involved in the development of tissue injury during inflammation in some human disease. Efficient antagonists can block subsequent symptoms (skin redness, edema, pain and dysfunction) of inflammation. CD86 expression, nitric oxide and TNF- $\alpha$  production are experimental indicators of macrophage function *in vivo*. CD86 expression by antigen presenting cells, including dendritic cells, macrophages and activated B cells, is necessary for interaction with T-cell CD28, which is necessary for T-cells to be fully activated. Nitric oxide is a potent microbiological macrophage product. TNF- $\alpha$  is a pro-inflammatory cytokine important in recruitment and stimulation of inflammatory cells. The effect of inventive compounds on the TNF- $\alpha$  production by macrophage cells was tested using the following protocol: Murine macrophage cells were lifted from adherent culture and resuspended in 10% FCS in DMEM. Cells ( $5 \times 10^4$ /well) were aliquoted into flat bottom, tissue culture-treated microtitre plates and lipopolysaccharide, N-acetylcysteine, test compound or vehicle controls were added. The cells were incubated at 37°C, 5% CO<sub>2</sub> for 24 h and the culture supernatant removed for TNF- $\alpha$  ELISA, and CD86 expression was determined by FACS analysis on flow cytometer.

As shown in Table 5 and 6 below, when tested in the above experiment at a concentration of 1  $\mu$ M compounds of the invention had effect on TNF- $\alpha$  production and CD86 expression.

**Table 5. Effect of compounds on TNF- $\alpha$  production, compounds were tested at a concentration of 10 $\mu$ M and data are expressed % of control.**

Compounds	%
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-1,3-benzenediol	42
2-[2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)ethenyl]pyridine hydrochloride	75
2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile	60
2- <i>i</i> -Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol	50

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

**Table 6. Effect of the inventive compounds on CD86 expression in murine macrophages, compounds were tested at a concentration of 10 $\mu$ M and data are expressed as % of control.**

Compounds	%
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1, 3-benzenediol	51
5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-1,3-benzenediol	90
2-[2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)ethenyl]pyridine hydrochloride	88
5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1, 3-benzenediol	0
5-(2,2-Diphenylethenyl)-2- <i>i</i> -propyl-1,3-benzenediol	10
3-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-2-phenylpropenitrile	16
2- <i>i</i> -Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol	2

5 **4. Effect on neutrophils.**

Neutrophils predominate over other cell types in many variants of acute and chronic inflammatory condition. Effect of the inventive compounds was tested on human neutrophil activation by chemoattractant [N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMP)] and crystal (calcium pyrophosphate dihydrate) using an established protocol (Tudan, C. 1999. Biochem. Pharmacol 58:1869-1880).

10 Neutrophils were prepared from freshly collected human citrated whole blood. Briefly, 400 ml of blood were mixed with 80 ml of 4% dextran in Hanks buffered saline solution (HBSS) pH 7.4 and allowed to settle for 1 hour. Plasma was collected continuously and 5 ml applied to 5 ml of Ficoll Paque (Pharmacia) in 15 ml  
 15 polypropylene tubes. Following centrifugation at 500 g for 30 minutes, the neutrophil pellets were washed free of erythrocytes by 20 seconds of hypotonic shock. Neutrophils were resuspended in HBSS, kept on ice and used for experiments within 3 h. Neutrophil viability and purity was always greater than 90%. Solutions of test compounds were added to neutrophils at 5,000,000 cells per ml under mild vortexing. Cells were  
 20 incubated for 20 minutes at 33°C then for 10 minutes at 37°C before addition to crystals or chemoattractants for neutrophil activation. Chemoluminescence was monitored using a luminometer at 37°C.

Results showed that this compound exhibited very strong activity in the test at micromolar concentrations (Table 7). Similarly, this compound has strong inhibitory



WO 02/057219

PCT/CA02/00059

activity against neutrophil activation induced by chemoattractant, N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (Table 8).

5 **Table 7. Effect of 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (25  $\mu$ M) on crystal induced neutrophil activation, as measured by the chemoluminescence (mV) and data expressed as % of the control.**

Time (minutes)	%
1	23
2	10
3	7
4	6
5	6
7	16
10	29

**Table 8. Effect of 25  $\mu$ M 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol on FMLP induced neutrophil activation, as measured by chemoluminescens.**

	% of control
Chemoluminescence (mV)	30

10

**5. Effect on mediator release in mast cells derived from mouse bone marrow.**

Histamine is an important mediator and is involved in a wide range of biological activities, including inflammation and allergy. The activity of representative compounds, against histamine release was tested using a standard mast cell assay (Arquardt, C. *et al.* 1986. Am Rev Respir Dis 133:1105-1109). The mast cells were derived from mouse bone marrow. The histamine release was measured by the hexosaminidase activity. Table 9. summarizes the activity of 2-*i*-Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol.

**Table 9. Effect of test compounds on histamine release by mast cells.**

Compound	IC50 ( $\mu$ M)
2- <i>i</i> -Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol	18.9

20

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

**6. Anti-inflammatory activity *in vivo*.**

The *in vivo* anti-inflammatory activity was demonstrated using the standard mouse edema animal model. Briefly, Balb/c mouse ear edema was induced by phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA) by adding 20ul of 0.01% (w/v) to the right ear of each mouse. Each test compound dissolved in the same vehicle (ethanol) as TPA was applied separately to the right ear of each mouse. The mouse ear edema of each test compound was compared with that of the TPA and expressed as % of inhibition. As summarized in the Table 10 below, 2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile has very strong anti-inflammatory activity in the animal model.

**Table 10. *In vivo* anti-inflammatory efficacy of 2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile and a commercial anti-inflammatory compound (calcitriol) after a single topical administration in induced edema in Balb/c mouse and data expressed as % of inhibition of edema.**

Treatment compound	% inhibition
2-(3,5-Dihydroxy-4- <i>i</i> -propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile	85.2
0.01% calcitriol	31.2

**Synthesis of Compounds****Synthetic Example 1. 5-(1-Benzyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (I).**

- a). Methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzoate as white crystals was obtained as reported in WO 01/42231 A2 (Chen *et al.*). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.66 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.25 (s, 2H).
- b). 2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol.  
To Mg (0.252g, 10.4mmol) in dry ether (5mL) was added benzylbromide (1mL, 8.41mL) in dry ether (3mL) dropwise under reflux. After the addition was complete, the reaction mixture was further refluxed for 1h. Methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzoate (1.00g, 4.20mmol) in ether (15mL) was added. After the ester completely disappeared, the reaction mixture was cooled to room temperature. Water (10mL) was added followed by addition of 2N HCl (10mL) to dissolve precipitate. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

- with ether (3 × 50mL). The extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of solvent followed by flash chromatography using ethyl acetate : hexane (1:9) afforded 2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol (1.29g, 79%) as a white solid. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.28 (d, J = 7.2Hz, 6H), 3.08 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.35 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 6.44 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H).
- 5 c) 5-(1-Benzyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (1).  
To 2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol (0.63g, 1.6mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) at -78°C under N<sub>2</sub> was added BBr<sub>3</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 5.0mL, 5.0mmol) dropwise. After the reaction was stirred at -78°C for 1 h, the temperature was allowed to rise to room temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature over night. Water (50mL) was added followed by 20% NaOH to adjust pH > 12. The organic layer was removed and the aqueous layer was washed with hexane (2 × 10mL). The aqueous layer was acidified with 6N HCl to 15 pH 1 and extracted with ether (3X50mL). The extract was washed with water (10mL) and brine (10mL) and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of ether followed by flash chromatography using ethyl acetate : hexane (1:9) gave 5-(1-benzyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (1) (0.26g, 47%) as a liquid, which solidified on standing at 0°C. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.38 (d, J = 7.1Hz, 20 6H), 3.52 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H).

**Synthetic Example 2.** 5-[1-(4-Methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (2).

- 25 a). 1,3-Bis(4-methylphenyl)-2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)propan-2-ol.  
This material was prepared as a 20% yield from methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzoate and 4-methylbenzyl bromide using the same method as described in example 1 (b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.30 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 3.02 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.25 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 6.45 (s, 30 2H), 6.8-7.2 (m, 8H).
- b). 5-[1-(4-Methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (2).  
A mixture of 2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1,3-bis(4-methylphenyl)propan-2-ol. (0.173g, 0.41mmol) obtained above and pyridine hydrochloride (0.432g,

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

3.72mmol) was heated at 200°C for 3h under a stream of argon. The reaction mixture was cooled to room temperature. 2NHCl (10mL) and ether (15mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous was extracted with ether (2 × 15mL). The extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of ether followed by flash chromatography using ethyl acetate : hexane (1:9) gave a pure 5-[1(Z)-1-(4-methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (17.7mg), a *Z/E* mixture (79.4mg) and a pure 5-[1(E)-1-(4-methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (20.2mg) in a total yield of 77%.  
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 5-[1(Z)-1-(4-methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.94 (s, 4H), 7.13 (s, 4H). 5-[1(E)-1-(4-methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol: 1.36 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.35 (s, 6H), 3.48 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H).

15

**Synthetic Example 3.** 5-[1-(3-Fluorobenzyl)-2-(3-fluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (3).

a). 1,3-Bis(3-fluorophenyl)-2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)propan-2-ol.

This material was prepared in 70% yield from the methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzoate and 3-fluorobenzyl bromide using the same method as described in example 1(b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.85 (s, 1H), 3.07 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.29 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.56 (qint, J = 7.1Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 6.42 (s, 2H), 6.7-7.2 (m, 8H).

b). 5-[1-(3-Fluorobenzyl)-2-(3-fluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (3).

This material was prepared in a total yield of 78% from 1,3-bis(3-fluorophenyl)-2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)propan-2-ol and pyridine hydrochloride using the same method as described in example 2(b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 5-[1(Z)-1-(3-Fluorobenzyl)-2-(3-fluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.44 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.8 (b, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.6-7.3 (m, 8H). 5-[1(E)-1-(3-Fluorobenzyl)-2-(3-fluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.45 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 9H).

30

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

**Synthetic Example 4.** 5-[1-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (4).

a). 1,3-Bis(3,5-difluorobenzyl)-2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)propan-2-ol.

This material was prepared quantitatively from 1,3-difluorobenzyl bromide and methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzoate using the same method as described in example 1 (b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.28 (d, J = 7.0Hz, 6H), 1.83 (s, 1H), 3.04 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.26 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.56 (qint, J = 7.0Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 6.40 (s, 2H), 6.5-6.8 (m, 6H).

b). 5-[1-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (4).

This material was prepared in a yield of 70% as a *Z/E* mixture from 1,3-bis(3,5-difluorobenzyl)-2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)propan-2-ol obtained above and pyridine hydrochloride using the same method as described in example 2 (b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm). δ 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.4 (m, 1H), 3.69, 3.99 (s, 2H), 6.04, 6.47 (s, 2H), 6.28, 6.98 (s, 1H), 6.49-6.78 (m, 6H).

**Synthetic Example 5.** 5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (5).

a). 1-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl) ethanol.

To a suspension of Mg (2g, 82.2mmol) in dry ether (100mL) was added CH<sub>3</sub>I (5mL, 80.4mmol) in dry ether (100mL). After the addition was completed, the reaction mixture was refluxed for 1 hour and then cooled to 0°C. LiBH<sub>4</sub> (2.0M in THF, 25mL, 50mmol) was added followed by addition of methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzoate (10.0g, 42.0mmol) in dry ether (300mL). The reaction was stirred at 0°C overnight. Water (50mL) was added dropwise followed by 2N HCl (100mL). The organic layer was separated and the aqueous extracted with ether (4 × 200mL). The extract was dried over anhydrous sodium sulfate. Evaporation of the solution yielded a liquid mixture. This was used directly in the next step without purification.

b). Methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl ketone.

The mixture of the alcohol obtained above and pyridinium chlorochromate (22.64g, 105.0mmol) was stirred in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80mL) for 1h in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.3g). The reaction was monitored by TLC. After the reaction was completed (~ 1h), the reaction mixture was poured into 600mL of ether. This was passed through a short

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

florisil pad. The pad was washed thoroughly with ether while the washing was monitored by TLC. Evaporation of solvent followed by flash chromatography using ethyl acetate : hexane (2:98 to 1:9) afforded pure methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzylketone (3.65g, 39% over two steps) as a white solid. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.31 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.67 (quint, J = 7.1Hz, 1H), 3.90 (s, 6H), 7.16 (s, 2H).

c). 2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1-phenylpropan-2-ol.

This compound was prepared from reacting methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl ketone obtained above with one equivalent PhCH<sub>2</sub>MgBr in 78% yield using the same procedure as described in example 1 (b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.59 (s, 3H), 3.02 (d, J = 13.9Hz, 2H), 3.18 (d, J = 13.9Hz, 2H), 3.61 (quint, J = 7.1Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 6.60 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 6H).

d). 5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (5).

This compound was synthesized from 2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1-phenylpropan-2-ol obtained above and BBr<sub>3</sub> in 39% yield by the same procedure as described in example 1(d). <sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm): δ 1.22 (d, J = 7.0Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H), 9.03 (s, 2H).

**Synthetic Example 6.** 2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenitrile (6).

a). 3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl alcohol.

To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (95%) (5.00g, 125mmol) in dry ether (100mL) at 0°C was added a solution of methyl 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzoate (17.67g, 90.1mmol), obtained in example 1(b) in ether (300mL) under N<sub>2</sub>. The suspension was stirred at 0°C for one hour then for an additional hour at room temperature. The reaction was quenched by slow addition of a saturated Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aqueous solution (10mL) at 0°C. The mixture was stirred overnight. The solid was filtered off and the filtrate was evaporated to dryness to give 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl alcohol (13.76g, 88.3% yield) as white crystals. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.34 (d, J = 7.2Hz, 6H), 3.65 (hept., J = 7.2Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 4.70 (s, 2H), 6.62 (s, 2H).

b). 3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl bromide.

To 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl alcohol (12.57g, 59.8mmol), obtained above, in dry ether (100mL) at 0°C was added PBr<sub>3</sub> (3.0mL, 31.2mmol) dropwise under

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

nitrogen. The reaction was monitored by TLC. After the reaction was completed (-4h), water (180mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ether (3 x 50mL). The extract was washed with water (20mL), sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20mL), water (20mL) and brine (20mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. Evaporation of the solution yielded the pure bromide (14.93g, 91.4%) as a white solid. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.64 (hept, J = 7.1Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.60 (s, 2H).

c). 3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl nitrile.

A suspension of bromide obtained above (4.81g, 17.6mmol) and NaCN (1.64, 33.5mmol) in DMF (30mL) was stirred at 50°C for 2h. TLC indicated completion of the reaction. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into water (200mL). White precipitate was collected by filtration. The solid was washed with water (2 x 50mL) and dried in air to give 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl nitrile (3.74g, 97%). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.60 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 6.51 (s, 2H).

d). 2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile (6).

A mixture of 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl nitrile (1.00g, 4.56mmol), benzaldehyde (0.49g, 4.62mmol) and 20% aq. NaOH (15 drops) was refluxed in ethanol (20mL) for about 5h. After the reaction was completed, solution was cooled to room temperature. The acrylonitrile 6 was obtained as yellow, needle-shaped crystals (1.21g, 86%). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.65 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 6.85 (s, 2H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H).

**Synthetic Example 7.** 2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenyl nitrile (7).

This compound was prepared from 6 and BB<sub>3</sub> by the same procedure as described in example 1(c). <sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm): δ 1.23 (d, J = 6.8Hz, 6H), 3.3-3.4 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 9.39 (s, 2H).

**Synthetic Example 8.** 5-(2,2-Diphenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (8).

a). 2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1,1-diphenyl ethanol.

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

This compound was prepared from 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl bromide obtained in example 6(b), Mg and benzophenone by the same procedure as described in example 1 (b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.24 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.3-

5 b). 5-(2,2-Diphenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (8).

This compound was prepared from 2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-1,1-diphenyl ethanol obtained above and BBr<sub>3</sub> by the same procedure as described in example 1 (c). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.41 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.39 (m, J = 7.0Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H).

10

**Synthetic Example 9.** 3-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2- phenylpropenylnitrile (9).

a). 3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl aldehyde.

A mixture of 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl alcohol (13.05g, 62.1mmol) obtained in example 6(a) and pyridinium chlorochromate (33.92g, 157mmol) was stirred in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.18g, 30mmol) for 30 min. Ether (300mL) was added to quench the reaction. The mixture was passed through a short pad of florisil and the pad was washed thoroughly with ether. Evaporation of the solvent gave 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl aldehyde (11.89g, 92% yield) as a yellowish crystal. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.32 (d, J = 7.2Hz, 6H), 3.68 (hept., J = 7.2Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 7.12 (s, 2H), 9.96 (s, 1H).

b). 3-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2- phenylpropenylnitrile (9).

This compound was prepared from 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl aldehyde obtained above and benzylnitrile by the same procedure as described in example 6 (d). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.33 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.73 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 7.15 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H).

**Synthetic Example 10.** 3-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-2- phenylpropenylnitrile (10).

This compound was prepared from 3-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenylnitrile (9) and Pyridine hydrochloride by the same procedure as described in example 2 (b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.34 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.48 (qint., J = 7.0Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H), 7.6-7.7 (m, 1H).



WO 02/057219

PCT/CA02/00059

**Synthetic Example 11.** 1-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropene (11).

To a solution of diethyl (1-phenylethyl)phosphonate (8.72g, 36.0mmol) in THF (100mL) at 0°C was added NaH (60% in mineral oil) (2.95g, 73.8mmol) under N<sub>2</sub>.

- 5 After the addition was completed, the suspension was stirred at 0°C for 1 h and 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl aldehyde (7.24g, 34.8 mmol), obtained in example 9(a), in THF (100mL) was added. The reaction was kept at 0°C for 1 h and then at 45-50°C for 10h. The reaction was cooled to 0°C. Water (50mL) was added slowly to quench the reaction followed by addition of 2N HCl (200mL). The mixture was extracted with ether (3 × 200mL). The extract was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of ether gave a crude 1-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropene. A small portion of the crude product was purified by flash chromatography using 10% ethyl acetate in hexane to afford pure product. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 2.37 (d, J = 1.3Hz, 3H), 3.64 (hept., J = 7.1Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 6.59 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.30-7.61 (m, 5H).

**Synthetic Example 12.** 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (12).

This compound was made from 1-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropene (11) and BBr<sub>3</sub> in 63% yield by the same procedure as described in

- 20 example 1(c). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.42 (d, J = 7.0Hz, 6H), 2.32 (d, J = 1.4Hz, 3H), 3.49 (hept., J = 7.0Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.67 (m, 1H), 7.58-7.33 (m, 5H).

**Synthetic Example 13.** 1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-phenylpropene (13).

25 This material was synthesized from 3,5-dimethoxybenzyl aldehyde and diethyl (1-phenylethyl)phosphonate in 73% yield by the same method as described in example 11. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.33 (d, J = 1.2Hz, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.43 (t, J = 2.2Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.81 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.3-7.7 (m, 5H).

- 30 **Synthetic Example 14.** 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-1,3-benzenediol (14).

This compound was made from 1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-phenylpropene (13) and BBr<sub>3</sub> in 63% yield by the same procedure as described in example 1(c). <sup>1</sup>HNMR

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

(CD<sub>3</sub>C(O)CD<sub>3</sub>, ppm): δ 2.21 (d, J = 1.5Hz, 3H), 6.23 (t, J = 2.2Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 5H).

**Synthetic Example 15.** 2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]pyridine (15)

- 5 a). Diethyl (3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl)phosphonate.

The mixture of 3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl bromide (5.01g, 18.3mmol) obtained in example 6(b) and triethyl phosphite (4.7mL, 27.4mmol) was heated at 110-130°C in the presence of Bu<sub>4</sub>Ni (0.05g) overnight. The excess triethyl phosphite was removed under reduced pressure at 110°C to give the phosphonate

- 10 (5.58g, 92%). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.27 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.0Hz, 6H), 3.12 (d, J = 21.5Hz, 2H), 3.4-3.7 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.06 (dt, J = 7.1, 7.1Hz, 4H), 6.50 (d, J = 2.6Hz, 2H).

- b). 2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]pyridine(15).

This material was prepared from the phosphonate prepared above and pyridine carboxaldehyde in 41% yield as the same way as described example 11. <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.65 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 6.81 (s, 2H), 7.15 (d, J = 16Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.60 (d, J = 16Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.8Hz, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H).

- 20 **Synthetic Example 16.** 2-[2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]pyridine hydrochloride (16).

This material was prepared from 15 obtained in example 15(b) and BBr<sub>3</sub> in 27% yield as the similar way as described in example 1 (d), except that 6N HCl was added to ether extract to precipitate 16 out as a hydrochloride salt. <sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm): δ 1.22 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.51 (qint., J = 7.0Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (d, J = 16.4, 1H), 7.6-7.9 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 2H), 8.72 (d, J = 6.4Hz, 1H).

**Synthetic Example 17.** 2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]thiophene (17).

- This material was prepared from diethyl (3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl)phosphonate obtained in example 15(a) and thiophene carboxaldehyde in 78% yield as the same way as described in the example 15(b), <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.70 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 6.69 (s, 2H), 6.90 (d, J = 16Hz, 1H), 7.0-7.3 (m, 4H).

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

**Synthetic Example 18.** 2-*i*-Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol (**18**).

This material was prepared from 2-[2-(3,5-dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]thiophene obtained in example 17 and pyridine hydrochloride in 24% yield as the same way as described in example 2(b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.40 (d, *J* = 7.1Hz), 3.47 (quint, *J* = 7.1Hz, 1H), 4.8 (b, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.74 (d, *J* = 16Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 1H).

**Synthetic Example 19.** 2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl] furan (**19**).

This material was prepared from diethyl (3,5-dimethoxy-4-*i*-propylbenzyl)phosphonate prepared in example 15(a) and 2-furaldehyde in 56% yield by the same procedure as described in example 15(b). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.32 (d, *J* = 7.1Hz, 6H), 3.62 (hept, *J* = 7.1Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 6.4-6.5 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 16.2Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 16.2Hz, 1H), 7.45 (b, 1H).

**Synthetic Example 20.** 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol diacetate (**20**).

To 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol (**12**) (3.93mmol) and triethylamine (10.8mmol) in dichloromethane (100mL) at 0°C was added acetyl chloride dropwise. The reaction was monitored by TLC. Water (50mL) was added after the reaction was complete (~30 min.). The organic layer was separated and washed with 2NHCl (30mL), H<sub>2</sub>O (50mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> (50mL), H<sub>2</sub>O (50mL) and brine (50mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. Evaporation of the solution followed by flash chromatography using 5% ethyl acetate in hexane yielded yielded 5-(2-methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol diacetate (**20**).

**Synthetic Example 21.** 2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenoic acid (**21**).

The compound 2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenitrile (**7**) was refluxed in 40% KOH until the starting material (**7**) disappeared. The reaction mixture was cooled to room temperature, 2N HCl was added to adjust the pH to 1. This was extracted with ether three times. The extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of solvent followed by flash chromatography gave compound (**21**).

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

**Synthetic Example 22.** 3-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenoic acid (22).

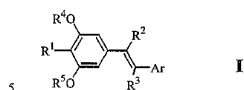
The compound 3-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenitrile (10) was refluxed in 40% KOH until the starting material (10) disappeared. The reaction mixture was cooled to room temperature, 2N HCl was added to adjust the pH to 1. This  
5 mixture was extracted with ether three times. The extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporation of solvent followed by flash chromatography gave compound (22).

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

## CLAIMS

1. A compound of formula I, or salt thereof

wherein R<sup>1</sup> is selected from

- 10
- a). H,
  - b). Unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl,
  - c). Halo,
  - d). CN,
  - e). COOR<sup>6</sup>,
  - f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
  - g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
  - 15 h). COR<sup>9</sup>,
  - i). OR<sup>10</sup>,
  - j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n = 0-2,
  - k). Substituted or unsubstituted cyclic or heterocyclic group;

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from a group consisting of

- 20
- a). H,
  - b). Unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl,
  - c). Halo,
  - d). CN,
  - e). COOR<sup>6</sup>,
  - 25 f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
  - g). S(O)<sub>2</sub>N R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
  - h). COR<sup>9</sup>,
  - i). OR<sup>10</sup>,
  - j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, n = 0-2,
  - 30 k). Substituted or unsubstituted cyclic or heterocyclic group;

R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are independently each selected from the group consisting of

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

- a). H,  
b). Unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl,  
c). Acyl;  
R<sup>6</sup> is selected from  
5 a). H,  
b). Unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl;  
R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from a group consisting of  
a). H,  
b). Unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl;  
10 R<sup>9</sup> is selected from  
a). H,  
b). Unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl,  
c). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;  
R<sup>10</sup> is selected from  
15 a). H,  
b). Unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl,  
c). Acyl;  
R<sup>11</sup> is selected from  
a). H,  
20 b). Unsubstituted or substituted alkyl, cycloalkyl, aryl or aralkyl;  
Ar is selected from  
a). Unsubstituted, mono or multi-substituted phenyl with the proviso that R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>  
cannot be H simultaneously.  
b). Unsubstituted, mono or multi-substituted five-member heterocyclic ring  
25 containing O, S and/or N,  
c). Unsubstituted, mono or multi-substituted six-member heterocyclic ring  
containing O, S and/or N;  
The configuration of the double bond is Z or E.  
2. A compound of claim 1 wherein R<sup>1</sup> is selected from unsubstituted or substituted  
30 alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl;  
3. A compound of claim 1 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from a group  
consisting of: a). H, b). Unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or  
aralkyl;

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

4. A compound of claim 3 wherein R<sup>1</sup> is selected from unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl;
5. A compound of claim 1 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from a group consisting of: a). CN, b). COOR<sup>6</sup>, c). COR<sup>9</sup>,
6. A compound of claim 5 wherein R<sup>1</sup> is selected from unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or aralkyl;
7. A compound of claim 2, 4, or 6 wherein R<sup>1</sup> is selected from unsubstituted or substituted alkyl,
8. A compound of claim 7 wherein R<sup>1</sup> is isopropyl;
9. A compound of claim 1 wherein Ar is selected from a). unsubstituted, mono or multi-substituted five-member heterocyclic ring containing O, S and/or N, b). unsubstituted, mono or multi-substituted six-member heterocyclic ring containing O, S and/or N.
10. A compound of claim 13 wherein Ar is thiophene or furan.
11. A compound of formula I selected from:
- 5-(1-Benzyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol;
- 5-[1-(4-Methylbenzyl)-2-(4-methylphenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol;
- 5-[1-(3-Fluorobenzyl)-2-(3-fluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol;
- 5-[1-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethenyl]-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol;
- 5-(1-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol;
- 2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenylnitrile;
- 2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenylnitrile;
- 5-(2,2-Diphenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol;
- 3-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenylnitrile;
- 3-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenylnitrile;
- 1-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropene;
- 5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol;
- 2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]pyridine;
- 2-[2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]pyridine hydrochloride;
- 2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]thiophene;
- 2-*i*-Propyl-5-(2-thiophene-2-ylethenyl)-1,3-benzenediol;
- 2-[2-(3,5-Dimethoxy-4-*i*-propylphenyl)ethenyl]furan;

WO 02/057219

PCT/CA02/00059

5-(2-Methyl-2-phenylethenyl)-2-*i*-propyl-1,3-benzenediol diacetate;  
2-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-3-phenylpropenoic acid;  
3-(3,5-Dihydroxy-4-*i*-propylphenyl)-2-phenylpropenoic acid.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I as defined in  
5 claim 1 or salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient
13. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 11 or salt thereof  
and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient
14. A compound of formula I as defined in claim 1 for use in therapy.
15. A compound of claim 11 for use in therapy.
- 10 16. The use of a compound of formula I of claim 1 or claim 11 in the manufacture of a  
medicament for treatment of a disorder comprising modulation of T-cells,  
neutrophils, macrophages and the associated cytokines.
17. The use of claim 16 for treatment of a disorder comprising, immune, inflammatory  
and auto-immune conditions.
- 15 18. The method for treating immune, inflammatory and auto-immune conditions in  
mammals comprising administering to a mammal so afflicted an effective amount  
of a compound of formula I of claim 1 or claim 11 or a salt thereof.



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/CA 02/00059
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C255/37 C07C69/16 C07C59/52 C07C43/215 C07C39/21 C07D333/16 C07D307/42 C07D213/30 A61K31/05 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KOSAKA, TAKATOSHI ET AL: "5-Lipoxygenase inhibitors. Synthesis and structure-activity relationship of p-hydroxyarylalkenylbenzoxoles" retrieved from STN Database accession no. 127:326160 XP002197596	12-15, 17
A	abstract & YAKUGAKU ZASSHI (1997), 117(9), 611-617 , --- -/--	2-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to invoke an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 May 2002		Date of mailing of the international search report 31/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3916		Authorized officer Bede], C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/CA 02/00059
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 209 (C-1190), 13 April 1994 (1994-04-13) & JP 06 009392 A (MITSUI TOATSU CHEM INC), 18 January 1994 (1994-01-18) abstract	12-15,17
A		2-11
X	NEY U M ET AL: "ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF SYNTHETIC RETINOIDS MAY BE RELATED TO THEIR IMMUNOMODULATORY ACTION" DERMATOLOGICA, S.KARGER, BASEL, CH, vol. 175, no. SUPPL 1, 1987, pages 93-99, XP008001473 ISSN: 0011-9075	12-15,17
A	the whole document	2-11
X	EP 0 245 825 A (WARNER LAMBERT CO) 19 November 1987 (1987-11-19)	12-15,17
A	examples 10D,10G,10H10M,10N,32,32D,388,39,40,47,	2-11
X	WO 00 26167 A (BERNARDON JEAN MICHEL ;GALDERMA RES & DEV (FR)) 11 May 2000 (2000-05-11) page 57; claim 7; example 28	12-15,17
X,P	WO 01 95859 A (NAG BISHWAJIT ;NEOGI PARTHA (US); CALYX THERAPEUTICS INC (US); DEY) 20 December 2001 (2001-12-20)	12-17
A	examples 2-5,7 compound VIII page 30, line 27 -page 31, line 9	2-11
X	FLYNN D L ET AL: "STYRYLPYRAZOLES, STYRYLISOXAZOLES, AND STYRYLISOTHIÁZOLES. NOVEL 5-LIPOXYGENASE AND CYCLOOXYGENASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, 1991, pages 518-525, XP000919196 ISSN: 0022-2623	12-15,17
A	examples 17,30,37	2-11

International Application No. PCT/CA 02/00059

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

Furthermore the support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed, namely the compounds where R1 is an alkyle, alkenyle and aryle as defined in claim 2.

For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim 1 is impossible. Consequently, the search has been restricted to:

The compounds of formula (I) as defined in claim 2.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int: International Application No  
PCT/CA 02/00059

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
JP 06009392	A	18-01-1994	JP 2103691 C	22-10-1996
			JP 8016059 B	21-02-1996
EP 0245825	A	19-11-1987	AT 61582 T	15-03-1991
			AU 613579 B2	08-08-1991
			AU 7197387 A	12-11-1987
			DE 3768553 D1	18-04-1991
			DK 226987 A	10-11-1987
			EP 0245825 A1	19-11-1987
			ES 2037681 T3	01-07-1993
			FI 872015 A	10-11-1987
			GR 3001831 T3	23-11-1992
			IE 59813 B	06-04-1994
			JP 2656035 B2	24-09-1997
			JP 63022079 A	29-01-1988
			NO 871917 A	10-11-1987
			NZ 220248 A	29-05-1989
			PT 84840 A ,B	01-06-1987
			US 4877881 A	31-10-1989
			US 5208251 A	04-05-1993
			CA 1330442 A1	28-06-1994
			US 4924002 A	08-05-1990
			ZA 8702997 A	28-12-1988
WO 0026167	A	11-05-2000	FR 2785284 A1	05-05-2000
			AU 6347699 A	22-05-2000
			BR 9915247 A	30-10-2001
			CN 1332711 T	23-01-2002
			EP 1124779 A1	22-08-2001
			WO 0026167 A1	11-05-2000
			NO 20012116 A	02-07-2001
WO 0195859	A	20-12-2001	US 2002025975 A1	28-02-2002
			US 2002032225 A1	14-03-2002
			AU 6667001 A	24-12-2001
			WO 0195859 A2	20-12-2001

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1999)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/341	A 6 1 K 31/341	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 C 39/373	C 0 7 C 39/373	
C 0 7 C 43/215	C 0 7 C 43/215	
C 0 7 C 59/52	C 0 7 C 59/52	
C 0 7 C 69/16	C 0 7 C 69/16	
C 0 7 C 255/37	C 0 7 C 255/37	
C 0 7 D 213/30	C 0 7 D 213/30	
C 0 7 D 307/42	C 0 7 D 307/42	
C 0 7 D 333/16	C 0 7 D 333/16	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 チェン, ゲンファイ

カナダ国 ヴィ 5 シー 2 アール 6 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, フランセス 4 5 7 3

(72) 発明者 リュー, ウェイ

カナダ国 ヴィ 3 ジェー 3 エヌ 2 ブリティッシュ コロンビア, コーキットラム, コモ レイク アベニュー 9 4 7

(72) 発明者 リ, ジャンション

カナダ国 ヴィ 3 エイチ 2 ティー 4 ブリティッシュ コロンビア, ポート ムーディー, バックingham ドライブ 1 1 7

(72) 発明者 ウェブスター, マルコム, ジョン

カナダ国 ヴィ 7 アール 4 ピー 3 ブリティッシュ コロンビア, ノース バンクーバー, モリナ ロード, 5 5 5 1

F ターム(参考) 4C023 BA07

4C037 HA08

4C055 AA01 BA02 BA08 BA16 BB02 CA01 DA01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 MA01 MA04 NA14 ZB05  
ZB07 ZB08 ZB11

4C206 AA01 AA02 AA03 CA19 CA34 DA23 HA13 MA01 MA04 NA14  
ZB05 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13

4H006 AA01 AB20 BJ50 BN30 BS10 FE13 FE73 FE74 GP03